

Etude Histologique et Histophysiologique des CAPSULES SURRÉNALES

AU COURS DE LA GESTATION

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le Samedi 25 Juillet 1914

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

WATRIN (Jean-Gaston-Jules)

Ancien Aide d'Anatomie — Ancien Interne des Hôpitaux — Prosecteur à la Faculté de Médecine

Chef de Clinique de Dermatologie et de Syphiligraphie

Lauréat de la Faculté des Sciences (Prix des Sciences physiques, chimiques et naturelles, 1905)

et de la Faculté de Médecine de Nancy (Prix d'Anatomie et d'Histologie, 1908)

né le 15 Juin 1887, à Chauvency-le-Château

Examineurs de la Thèse :	{	MM. ANCEL	professeur. .	Président.
		BOUIN	professeur. .	
		L. SPILLMANN	agrégé. . . .	Juges.
		LUCIEN	agrégé. . . .	

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

NANCY

IMPRIMERIE ALBERT BARBIER

4, QUAI CHOISEUL, 4

1914

Etude Histologique et Histophysiologique des CAPSULES SURRÉNALES

AU COURS DE LA GESTATION

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le Samedi 25 Juillet 1914

POUR OBTENIR LE GRADE DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

WATRIN (Jean-Gaston-Jules)

Ancien Aide d'Anatomie — Ancien Interne des Hôpitaux — Prosecteur à la Faculté de Médecine
Chef de Clinique de Dermatologie et de Syphiligraphie

Lauréat de la Faculté des Sciences (Prix des Sciences physiques, chimiques et naturelles, 1905)
et de la Faculté de Médecine de Nancy (Prix d'Anatomie et d'Histologie, 1908)

né le 15 Juin 1887, à Chauvency-le-Château



Examineurs de la Thèse :	{	MM. ANCEL	professeur. .	<i>Président.</i>
		BOUIN	professeur. .	
		L. SPILLMANN	agrégé	} <i>Juges.</i>
		LUCIEN	agrégé	

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les
diverses parties de l'enseignement médical.

NANCY
IMPRIMERIE ALBERT BARBIER
4, QUAI CHOISEUL, 4

1914

UNIVERSITÉ DE NANCY. FACULTÉ DE MÉDECINE

Doyen : M. MEYER, $\star$, I $\odot$.

Assesseur : M. WEISS, $\star$, I $\odot$.

Doyen honoraire : M. GROSS, O $\star$, I $\odot$.

Professeurs honoraires : MM. BEAUNIS, $\star$, I $\odot$; NICOLAS, I $\odot$; PRENANT, $\star$, I $\odot$,
BERNHEIM, O $\star$, I $\odot$.

Professeurs : MM.

Clinique chirurgicale	GROSS, O $\star$, I $\odot$.
Physique médicale	CHARPENTIER, $\star$, I $\odot$.
Médecine opératoire	CHRÉTIEN, I $\odot$.
Clinique chirurgicale	WEISS, $\star$, I $\odot$.
Chimie médicale et toxicologie	GARNIER, I $\odot$.
Clinique médicale	ETIENNE, I $\odot$.
Clinique obstétricale et Accouche- ments	A. HERRGOTT, $\star$, I $\odot$.
Hygiène	MACÉ, I $\odot$.
Physiologie	MEYER, $\star$, I $\odot$.
Clinique médicale	SIMON, I $\odot$.
Histoire naturelle médicale	VUILLEMIN, I $\odot$.
Clinique ophtalmologique	ROHMER, I $\odot$.
Médecine légale	P. PARISOT, $\star$, I $\odot$.
Clinique des maladies des enfants...	HAUSHALTER, I $\odot$.
Histologie	BOUIN, I $\odot$.
Anatomie descriptive	ANCEL, I $\odot$.
Anatomie pathologique	HOCHÉ, I $\odot$.
Pathologie gén. et Pathologie interne	N.

Professeurs-adjoints : MM.

Clinique d'électrothérapie	GUILLOZ, $\star$, I $\odot$.
Pathologie externe	VAUTRIN, I $\odot$.

Chargés de Cours complémentaires : MM.

Clinique des maladies des vieillards.	RICHON, I $\odot$, agrégé.
Clinique des maladies syphilitiques et cutanées	L. SPILLMANN, I $\odot$, agrégé libre.
Accouchements	FRUHHINSHOLZ, I $\odot$, agrégé.
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie	FRÉLICH, I $\odot$, agrégé libre.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie...	JACQUES, I $\odot$, id.
Clinique des voies urinaires	ANDRÉ, I $\odot$, id.
Clinique des maladies mentales	PARIS, I $\odot$.
Médecine opératoire	MICHEL, I $\odot$, agrégé libre.
Thérapeutique et Matière médicale.	ZILGIEN, I $\odot$, id.
Clinique médicale élémentaire (1)...	ZILGIEN, I $\odot$, agrégé libre.
Clinique chirurgicale élémentaire (1)...	MICHEL, I $\odot$, agrégé libre.
Clinique des maladies tuberculeuses (1)...	Perrin, A $\odot$, agrégé.
Clinique des maladies tuberculeuses (1)...	J. PARISOT, A $\odot$, agrégé.

Agrégés en exercice

MM. GUILLOZ, $\star$, I $\odot$.	MM. COLLIN, A $\odot$.	MM. BINET, A $\odot$.
LAMBERT, I $\odot$.	SENCERT, I $\odot$.	PERRIN, A $\odot$.
RICHON, I $\odot$.	ROBERT, I $\odot$.	THIRY, I $\odot$.
G. GROSS, I $\odot$.	BUSQUET, A $\odot$.	FAIRISE, A $\odot$.
FRUHHINSHOLZ, I $\odot$.	LUCIEN, A $\odot$.	J. PARISOT, A $\odot$.

Agrégés libres

MM. REMY, A $\odot$, FÉVRIER, O $\star$, I $\odot$, ZILGIEN, I $\odot$,
FRÉLICH, I $\odot$, JACQUES, I $\odot$, ANDRÉ, I $\odot$, MICHEL, I $\odot$, L. SPILLMANN, I $\odot$.

M. H. COIFFARD, I $\odot$, Secrétaire.

(1) Fondation de l'Université.

*La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont
présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle
n'entend ni les approuver ni les improuver.*

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE ET DE MA MÈRE

A MES SŒURS ET A MA TANTE

Faible témoignage d'affection et de reconnaissance

A MON MAÎTRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR ANCEL

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ

Adjuvat d'anatomie (1907-1909)

Monsieur le Professeur NICOLAS, professeur d'anatomie à la Faculté de Médecine de Paris depuis 1907.

Monsieur le Professeur agrégé WÉBER, professeur d'anatomie à la Faculté de Médecine d'Alger depuis 1908.

Monsieur le Professeur ANCEL, professeur d'anatomie à la Faculté de Médecine de Nancy.

Prosectorat (1909-1914)

Anatomie descriptive et topographique

Monsieur le Professeur ANCEL.

Monsieur le Professeur agrégé LUCIEN, chef des Travaux.

Médecine opératoire

Monsieur le Professeur CHRÉTIEN, professeur de médecine opératoire.

Monsieur le Professeur agrégé MICHEL, chef des travaux.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Externat (1907-1909)

Monsieur le Professeur WEISS (1907-1908).

Monsieur le Professeur ROHMER (1907-1908).

Monsieur le Professeur SPILLMANN (*in memoriam*) (1908-1909).

Monsieur le Professeur BERNHEIM (1908-1909).

Internat (1909-1912)

Monsieur le Professeur agrégé L. SPILLMANN (1909-1910).

Monsieur le Professeur SCHMITT (*in memoriam*) (1910-1911).

Monsieur le Professeur HAUSHALTER (1911-1912).

Clinicat

Monsieur le Professeur agrégé L. SPILLMANN (depuis 1913).

DU MÊME AUTEUR :

Corps jaune et Menstruation. — Assoc. Anatomistes. Nancy, 1909.

Syphilis nerveuse diffuse précoce (en collaboration avec L. SPILLMANN et J. BÉNECH). *Province Médicale*, 30 avril 1910.

Systoles ventriculaires inefficaces et pouls veineux jugulaire (en collaboration avec P. MATHIEU). — C. R. Soc. Biol., t. LXXII, p. 1103, juin 1912.

Recherche du Tréponème dans les taches de la Roséole syphilitique (en collaboration avec L. SPILLMANN). — C. R. Soc. Biol., T. LXXIV, n° 23, 1913.

Lésions histologiques dans un cas de Xanthome papuleux généralisé (en collaboration avec L. SPILLMANN). — C. R. Soc. Biol., T. LXXIV, n° 23, 1913.

L'Hypertrophie des Capsules surrénales au cours de la gestation est-elle sous la dépendance du Corps jaune ? (1^{re} note). — C. R. Soc. Biol., T. LXXVII, n° 22, 1914.

Le Corps jaune « sensibilise » les Capsules surrénales à l'action des facteurs qui déterminent leur Hypertrophie gravidique (2^e note). — C. R. Soc. Biol., T. LXXVII, n° 23, 1914.

L'Œuf fécondé conditionne avant sa fixation l'Hypertrophie des Capsules surrénales chez la Lapine (3^e note). — C. R. Soc. Biol., T. LXXVII, n° 25, 1914.

L'Hypertrophie des Capsules surrénales au cours de la gestation ne doit pas être considérée comme déterminée par une augmentation des produits de déchets de l'organisme (4^e note, non parue).

INTRODUCTION

« Il ne suffit pas de connaître anatomiquement les éléments organiques, il faut étudier leurs propriétés et leurs fonctions à l'aide de l'expérimentation la plus délicate, il faut faire en un mot l'histologie expérimentale. Tel est le but suprême de nos recherches, telle est la base de la médecine future ».

CL. BERNARD

La gestation imprime à l'organisme maternel tout entier des modifications profondes ; « Il n'y a pas une cellule, pas une fibre de l'organisme, dit RIBEMONT-DESSAIGNES, qui ne subisse l'influence de la grossesse ». Mais si l'attention a été depuis très longtemps attirée par les transformations des organes spécialement en rapport avec la fonction de reproduction, si d'autre part on connaît bien les adaptations des appareils circulatoire, digestif et respiratoire à cet état nouveau que présente la femme enceinte, ce n'est que dans ces dernières années que l'on a étudié les réactions que pouvaient présenter les glandes à sécrétion interne.

Récemment de nombreux travaux sont venus démontrer l'importance considérable de ces sécrétions internes dans le maintien harmonique des diverses fonctions de l'organisme ; il semblait donc intéressant de rechercher comment elles se comportaient vis-à-vis des facteurs nouveaux qui viennent troubler l'équilibre normal de l'organisme maternel.

Dans cet ordre d'idées, des recherches ont déjà été entreprises et il paraît actuellement établi qu'aucune glande endocrine n'échappe à l'influence de la gestation ; les capsules surrénales, l'hypophyse, le corps thyroïde réagissent dans le même sens, par une augmentation de volume évidente et par des modifications structurales dont l'aboutissant final est la mise en jeu d'une activité sécrétoire intense ; il semble bien qu'une même cause produise dans ces différentes glandes les mêmes effets.

L'étude des organes à sécrétion interne au cours de la gestation constitue un vaste chapitre d'histologie expérimentale dont nous n'avons abordé qu'une partie, celle qui concerne les capsules surrénales.

L'hypertrophie gravidique de ces glandes a été enregistrée il y a déjà longtemps, mais c'est GUEYSSE qui le premier, en 1901, a consacré un travail important à cette question et insisté spécialement sur les modifications histologiques que subissent au cours de la gestation les éléments cellulaires de la partie la plus externe des capsules surrénales, la substance corticale. D'autres auteurs vinrent après lui et confirmèrent ce qu'il avait dit, à savoir que ces modifications étaient en rapport avec une suractivité réactionnelle manifeste ; leur mérite

fut d'appliquer à l'étude des cellules corticales en état d'hyperfonctionnement les techniques cytologiques les plus fines et de fouiller ainsi dans l'intimité de la cellule ; des différenciations cytoplasmiques les plus variées (corps sidérophiles, granulations chromatiques, mitochondries, paranuclei, grains oxyphiles, filaments ergastoplasmiques), des variations de chromaticité nucléaire furent signalés en plus grande abondance dans les capsules surrénales d'animaux en état de gestation par GUIEYSSE, PLAUNDLER, CIACCIO, MARASSINI, MULON, DA COSTA, COLSON ; tous ces auteurs firent œuvre de morphologistes parfaits, enregistrant avec un soin minutieux les modifications les plus minimes engendrées par cet état physiologique nouveau. Mais aucun d'eux ne s'est attaché d'une façon particulière à l'histologie expérimentale des capsules surrénales. S'ils ont suivi au microscope les différentes modalités de l'activité sécrétoire, ils n'ont pas cherché à en connaître les causes ; si l'étude cytologique et histologique des éléments corticaux modifiés par la grossesse a été poussée à fond, il est une question qui jusqu'ici n'a pas été résolue, voire même entrevue, c'est le *déterminisme de l'hypertrophie gravidique des capsules surrénales* ; or la morphologie est insuffisante à elle seule pour élucider ce problème, il faut l'associer à l'expérimentation, en un mot faire l'histophysiologie des capsules surrénales. C'est précisément cette étude histophysiologique que nous avons entreprise depuis trois ans au laboratoire d'anatomie et s'est sur la lapine gestante que nous avons effectué nos recherches ; nous nous sommes proposé de résoudre la question suivante : *quels sont, au*

cours de la gestation, les nouveaux facteurs qui apparaissent et qui sont susceptibles de déterminer l'hypertrophie des capsules surrénales ?

Ces nouveaux facteurs sont dans l'ordre d'apparition 1° *le produit de conception*, 2° une glande endocrine diffuse qui se forme au sein de l'ovaire, à savoir le *corps jaune* et enfin 3° un syncytium nourricier, le *placenta*.

Nous avons pu, grâce à l'expérimentation, étudier la valeur respective de ces différents facteurs, nous exposerons dans les pages qui vont suivre, les résultats de nos recherches.

Nous diviserons notre travail en 3 parties :

La *première partie* sera consacrée à l'étude histologique et cytologique des capsules surrénales dans la gestation et divisée en 2 chapitres : dans un 1^{er} chapitre nous envisagerons les travaux des différents auteurs relatifs à cette question ; dans un 2^e nous exposerons nos recherches personnelles.

La 2^e *partie* sera consacrée à l'étude des différents facteurs susceptibles de déterminer l'hypertrophie gravidique des capsules surrénales et divisée elle aussi en 2 chapitres : dans un 1^{er} chapitre, nous donnerons un court aperçu historique de la question et dans un second, nous analyserons les résultats de nos expériences et mettrons en parallèle les idées admises par les auteurs et celles que nous suggèrent nos recherches.

Enfin dans la 3^e *partie*, nous exposerons nos conclusions générales.

Ce travail a été inspiré par mon Maître, M. le Professeur ANCEL et entrepris en février 1912 au laboratoire d'anatomie dont M. le Professeur NICOLAS m'avait

ouvert les portes en 1907 ; M. le Professeur ANCEL daigna m'y conserver comme aide d'anatomie d'abord, comme prosecteur ensuite ; pendant les sept années que j'ai travaillé à ses côtés, il n'a cessé de me prodiguer sa bienveillante affection et ses savants conseils : je l'en remercie du fond du cœur.

Mes remerciements vont également à ceux de mes maîtres qui m'ont honoré et m'honorent encore de leur amitié :

M. le professeur MEYER, doyen de la Faculté de Médecine, à qui je dois la meilleure part de mon éducation physiologique.

M. le professeur HAUSHALTER auprès duquel j'ai constamment trouvé le meilleur accueil et la plus charmante hospitalité.

M. le professeur BOUIN dont la compétence hautement scientifique n'a d'égale que son exquise amabilité.

M. le professeur agrégé L. SPILLMANN qui m'accepta en 1910 comme son interne et me choisit ensuite comme son collaborateur immédiat, me prouvant ainsi cet attachement et cette sympathie que me témoigna en maintes circonstances son regretté père, le professeur Paul SPILLMANN.

Enfin je remercie M. le professeur agrégé LUCIEN dont l'humeur charmante nous rendit toujours agréables les heures passées à la salle de dissection, mes amis les docteurs RICHERT et DAUTREY qui illustrèrent ce travail avec le talent et l'amabilité qu'on leur connaît, et tous mes camarades de la Faculté et de l'Hôpital.

PREMIÈRE PARTIE

Etude histologique des Capsules surrénales dans la Gestation

Nous diviserons la première partie de notre travail en deux chapitres : dans un premier chapitre nous donnerons un aperçu historique des principaux travaux qui ont été publiés relativement à l'histologie des capsules surrénales au cours de la gestation et dans le second chapitre nous exposerons en détail les résultats de nos recherches personnelles.

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

L'étude approfondie des modifications subies par les capsules surrénales au cours de la gestation est relativement récente : elle ne remonte qu'à une dizaine d'années. GUIEYSSE est le premier qui, en France, ait fait une étude minutieuse de cette question. Avant lui CREIGHTON, VALSAVA, MECKEL, GOTTSCHAU, WIEDERSHEIM avaient établi l'existence de liens étroits entre les glandes sexuelles et les capsules surrénales. STILLING avait démontré l'existence chez la grenouille de cellules corticales spéciales, les cellules d'été ou Sommerzellen dont la présence tenait à l'hyperactivité sexuelle et GIACOMINI l'avait confirmé dans ses recherches. Mais c'est en 1901, dans une thèse restée classique que GUIEYSSE fit une description détaillée des modifications que subissent, au cours de la grossesse les capsules surrénales chez le cobaye et signala en premier lieu, comme ALEZAIS l'avait fait avant lui, une hypertrophie manifeste de ces glandes.

C'est au trentième jour, dit-il, que ces changements sont le plus appréciables et, à la simple inspection, il est facile de se rendre compte de l'augmentation de volume des capsules surrénales ; leur dimension qui chez le cobaye mâle ne dépasse pas huit à dix millimètres, atteint chez la femelle, à cette époque de la grossesse, douze à quatorze millimètres.

L'examen histologique rend mieux compte de cette hypertrophie et permet d'établir l'existence de plusieurs assises de cellules claires, vacuolaires, auxquelles GUIESSE a donné le nom de spongiocytes et dont l'ensemble constitue la zone spongieuse ; cette zone s'ajoute aux trois zones classiques décrites par ARNOLD, la glomérulée, la fasciculée, la réticulée et sa situation topographique est intermédiaire à la couche externe et à la couche moyenne.

Etudiant successivement le cortex et la médullaire, il signale les caractères essentiels suivants :

La zone glomérulée ne diffère pas essentiellement de ce qu'elle est chez le cobaye mâle : placée sous l'enveloppe conjonctive périphérique, elle est constituée de petits éléments cellulaires, à protoplasma dense et à gros noyaux ovalaires qui retiennent fortement l'hématéine.

La zone spongieuse par contre, est caractéristique au plus haut chef ; elle permet à un observateur attentif, dit l'auteur, de reconnaître la capsule d'une femelle, et même d'une femelle gestante : « elle est formée de « grosses cellules de 18 à 20 μ , dont le protoplasme « présente une structure alvéolaire, spongieuse et dans « les mailles duquel se trouve contenu un liquide qui

« imbibe ces cellules, qui les imprègne » et justifie pleinement le nom de *spongiocytes* que leur a donné GUIEYSSE.

Ces spongiocytes augmentent de volume au fur et à mesure qu'on les examine plus près de la zone *fasciculée*.

Celle-ci est encore peut-être plus hautement différenciée au cours de la grossesse que la zone spongieuse et doit être divisée en deux couches secondaires bien nettes, distinction qui ne peut être établie chez le cobaye mâle : la *couche externe* n'est que l'exagération de la zone spongieuse : elle se présente sous l'aspect d'un véritable crible et les éléments qui la composent sont vacuolaires à un point tel que le protoplasma semble avoir complètement disparu.

La *couche interne* a un cachet tout particulier : une coloration à la laque ferrique de HEIDENHAIN y met en évidence des éléments figurés appelés de ce fait *corps sidérophiles*, qui existent chez le cobaye mâle, mais se trouvent en bien plus grand nombre chez la femelle gravis : les cellules en sont littéralement bourrées, le cytoplasme apparaît coloré en noir, et le noyau, lui aussi, se distingue fort mal de ces inclusions dont il emprunte la teinte : à peine l'éosine donne-t-elle une coloration rose pâle au réseau de linine.

Dans la *couche réticulée* on retrouve ces corps sidérophiles plus finement granuleux mais toutefois en moins grand nombre ; quant au pigment il n'y semble pas plus fourni que chez le cobaye mâle.

La *médullaire* semble tout à fait indifférente à ces changements que subit la corticale, et les cordons cellu-

lares qui permettent de la reconnaître ne présentent aucun signe d'une hyperactivité manifeste.

C'est en résumé à la corticale seule qu'est réservé ce surcroît de travail que demande l'état de gestation, car il est bien certain que cet aspect morphologique spécial et en particulier cet état vacuolaire est en rapport avec une hypersécrétion évidente.

GUIEYSSE a montré en outre que l'intensité de ce travail cellulaire ne croissait pas avec l'âge de la grossesse et qu'il était des capsules surrénales dont les modifications structurales étaient plus appréciables au début de la gestation qu'à la fin.

Enfin, dans des cas exceptionnels, l'état de gestation semble n'avoir retenti nullement sur la capsule surrénale, et l'auteur rappelle l'observation d'une femelle pleine d'environ 38 jours, dont les fœtus mesuraient 48 m/m. et dont les surrénales par leurs faibles dimensions, par leur poids, par leur morphologie, rappelaient celles d'une vierge ou d'un cobaye mâle ; mais ce n'est là qu'une exception, et l'auteur a vu des cas absolument opposés, dans lesquels l'activité était poussée au maximum.

MINERVINI, en 1904 n'a pu que confirmer ce que ALEZAI et GUIEYSSE avaient dit avant lui : il prétend en outre avoir constaté chez le cobaye et la lapine gravides, une vaso-dilatation intense au niveau de la couche médullaire ainsi que des figures kariokinétiques nombreuses, un état trouble du cytoplasme et un morcellement de la substance chromatique du noyau.

CIACCIO en 1906 conteste la division en quatre zones établie par GUIEYSSE ; d'après ses recherches, la zone

des spongiocytes ne peut être envisagée comme une zone spéciale et ressemble en tous points à la zone fasciculée ; il va même jusqu'à remplacer les divisions d'ARNOLD par celles plus simples de zone externe, de zone moyenne, de zone interne, prétendant que la forme des éléments constitutifs de ces trois territoires corticaux ne correspond pas toujours à la distribution des vaisseaux.

L'auteur reconnaît à la couche corticale un hyperfonctionnement gravidique qui se traduit par l'élaboration au niveau de la zone moyenne et de la zone interne, la fasciculée et la réticulée d'ARNOLD, de granulations que la fuschine acide colore en rouge vif et l'hématoxyline ferrique en noir après fixation par les liquides de ZENKER ou de BOUIN.

Ces granulations acidophiles qui peuvent atteindre des dimensions considérables ne siègent pas seulement dans le corps cellulaire ; elles se retrouvent facilement dans les lumières vasculaires et sont caractéristiques de l'activité cellulaire, succédant à un stade prémonitoire, caractéristique de la cellule au repos et que CIACCIO a appelé *substance sidérophile polaire*.

Mais c'est surtout la zone interne, la réticulée d'ARNOLD, qui réagit au cours de la grossesse : elle se développe au point d'occuper à elle seule la moitié de l'écorce et cet accroissement ne tient ni à une augmentation du nombre des cellules, puisque l'on n'observe pas de stade de reproduction, ni à une augmentation de volume qui existe, mais n'est pas spécial à cette région : cet accroissement résulte d'une transformation des éléments cellulaires de la zone moyenne, la

fasciculée d'ARNOLD, qui prennent le même aspect que les cellules de la réticulée.

Le pigment, très rare chez le cobaye mâle, est plus ou moins abondant chez la femelle gravide, comme DELAMARE l'avait établi, mais il n'a rien de spécifique : c'est, comme la granulation acidophile, un produit de sécrétion de nature protéique qui dérive de cette granulation de sorte que, si l'on en croit CIACCIO, le cycle sécrétoire est le suivant : la substance sidérophile polaire (stade de repos) se fragmente au cours de la grossesse et donne naissance aux granulations acidophiles, les *corps sidérophiles* de GUIEYSSE, les *granula* d'ALTMANN, les *grumeaux chromatiques* de PFAUNDLER : ces granules acquièrent du pigment et, finalement, s'agglomèrent en blocs pigmentés.

BONNAMOUR signale, lui aussi, l'hyperproduction pigmentaire dont il admet comme CIACCIO l'origine cytoplasmique.

MARASSINI en 1906 insiste spécialement sur l'hyperrophie gravidique considérable des capsules surrénales du cobaye et il signale les modifications histologiques suivantes : la zone glomérulée ressemble de très près à ce qu'elle est chez le mâle, la zone fasciculée renferme moins de graisse mais ne contient aucun des *corps sidérophiles* décrits par GUIEYSSE : la zone réticulée contrairement à l'opinion de MINERVINI renferme moins de pigment qu'à l'état normal mais en revanche les granulations acidophiles y abondent, dans les cellules comme dans les vaisseaux où elles sont tantôt finement, tantôt grossièrement granuleuses. La médul-

laire participe mais très faiblement à l'hyperplasie de ces glandes.

ALQUIER, au contraire croit à la participation de la médullaire, c'est du moins ce qu'il a constaté chez des chiennes gravides.

GAIFAMI ayant étudié six cas de grossesse normale conclut à l'exaltation fonctionnelle de la corticale, marquée par de la vacuolisation.

CHIRIÉ recherchant les altérations de la surrénale chez des femmes éclamptiques a vu des faits d'hyperplasie de la corticale et d'hyperplasie isolée de la médullaire.

CIULLA au XV^e Congrès de la Société de gynécologie confirme les données de CHIRIÉ.

SAMBALINO LUIGI ne conteste pas cette réaction de la médullaire, mais il en restreint l'importance et l'oppose à la vacuolisation et à la pigmentation de la couche corticale : il a recherché au sein de la moelle la présence de petites cellules décrites par OPPENHEIM, LOEPER, WIESEL, GUIEYSSE et d'autres qui les considèrent comme des cellules médullaires jeunes sur le point d'entrer en fonctions, mais il se refuse à leur accorder ce rôle, ne voyant en elles de par leur coloration et leur aspect que le résultat d'une infiltration interstitielle.

COLSON dans un travail très fouillé sur les capsules surrénales de la chauve-souris aboutit aux mêmes conclusions que CIACCIO et MARASSINI à savoir que l'état de grossesse imprime à la capsule surrénale une activité sécrétoire intense, dont le maximum est atteint vers le milieu de cette période : la glande est à ce

moment deux fois plus volumineuse qu'à l'état de repos et le microscope révèle une hyperplasie d'autant plus marquée que l'on s'éloigne de la périphérie de l'organe.

Un examen minutieux permet d'observer chez la chauve-souris des inclusions graisseuses dans la fasciculée et surtout dans la réticulée, inclusions que teinte fortement en noir l'acide osmique ; il en est d'autres que le liquide de Flemming ou l'acide osmique ne semblent pas colorer et qui représentent la *graisse labile* de BERNARD et BIGART et qui sont pour COLSON, comme du reste pour CIACCIO « le produit ultime de « l'élaboration glandulaire sous forme d'un liquide « clair, hyalin qui sera excrété ensuite par la glande : ce « liquide appelé improprement graisse labile peut persister longtemps sous forme de vésicule claire dans « le cytoplasma des cellules à la période de repos, mais « à la phase d'hyperactivité propre à la grossesse ce « liquide incolore est expulsé au fur et à mesure qu'il « se forme ».

COLSON a décrit longuement des formations ergastoplasmiques : les *mitochondries*, analogues aux granulations acidophiles de CIACCIO, aux corps sidérophiles de GUIEYSSE ; il leur assigne une part active dans le travail cellulaire et croit qu'elles ne sont qu'un stade de transition dont l'aboutissant final est la granulation graisseuse.

Enfin, il a mis en évidence au sein des cellules corticales la présence de canalicules intercellulaires, déjà décrits avant lui par STILLING, PFAUNDLER, CIACCIO,

FÉLICINE, HOLMGREN et d'une sphère attractive qui préside au processus d'élaboration et d'excrétion.

Contrairement à l'avis de CIACCIO, de MARASSINI, de POLL, il reconnaît à la médullaire une valeur fonctionnelle incontestable pendant la gravité et il a vu dans de nombreux cas des formations cytoplasmiques grossières qui se désagrégeaient en plusieurs fragments se disposant autour de la sphère attractive et finalement disparaissaient pour faire place au liquide, produit définitif d'excrétion.

STÖRCK et HABERER n'acceptent pas cette manière de voir et font une différenciation très nette quant à leur origine et leur destinée entre ce liquide sécrété directement par la cellule médullaire et les formations cytoplasmiques qui font partie intégrante du cytoplasme : quand cette sécrétion liquide est arrivée à un certain degré de saturation, elle diffuse à travers la membrane cellulaire et pénètre à travers la paroi des capillaires sanguins où elle forme les grains brillants que MANASSE avait déjà signalés dans les sinus veineux de la médullaire d'une chienne sous l'aspect de masses hyalines brillantes. GOTTSCHAU, PFAUNDLER, HULTGREN et ANDERSON, CIACCIO, BIEDL et récemment DEVITSKY, ont vu ces mêmes formations qu'ils considèrent comme un produit de sécrétion de la substance médullaire.

Des recherches approfondies qu'a faites SCELINOW sur 29 lapines pleines, il résulte qu'au 5^e jour de la gestation déjà l'activité sécrétoire est manifeste, qu'au 10^e jour apparaissent des divisions cellulaires dont le nombre est maximum à la fin de la grossesse.

Enfin, tout récemment KOLNER insiste sur ce fait

exclusif, d'après lui, à la femelle du cobaye, à savoir que deux jours avant la mise bas, et deux jours après, les divisions sont extrêmement nombreuses et n'existent pour ainsi dire pas en dehors de cette période extrêmement courte.

L'auteur a voulu établir la part qui revenait à chacune des zones du cortex dans l'hyperfonctionnement cortico-surrénalien et les résultats qu'il a obtenus sont les suivants :

Chez les vierges	{	Le cortex est à la moelle comme 5 est à 1.
		<i>La glomérulée</i> (1) : est constituée par 3 à 5 rangées de cellules et présente quelques amitoses.
		<i>La fasciculée</i> (7) : renferme quelques petites gouttelettes graisseuses intracellulaires et présente des mitoses.
		<i>La réticulée</i> (1) : ne contient pas de corps sidérophiles.
Au début de la grossesse	{	Le cortex est à la moelle comme 7 est à 1.
		<i>La glomérulée</i> (1) : est bien développée.
		<i>La fasciculée</i> (5) : ne contient ni mitoses ni amitoses.
		<i>La réticulée</i> (7) : renferme des corps sidérophiles avec involution pigmentaire.
Au milieu de la grossesse	{	Les rapports du cortex et de la moelle n'ont pas changé.
		<i>La glomérulée</i> est peu développée : 3 lignes cellulaires seulement.
		<i>La fasciculée</i> (5) : renferme de la graisse en assez grande quantité.
		<i>La réticulée</i> (5) : contient de gros corps sidérophiles et du pigment.

A la fin de la grossesse	{	/ Le cortex est à la moelle comme 6 est à 1.
		<i>La glomérulée</i> est très développée et renferme jusqu'à 8 assises de cellules.
		<i>La fasciculée</i> (8) : est très riche en graisse et remarquable par les mitoses très nombreuses qu'on y rencontre (jusqu'à 180 par coupe).
		<i>La réticulée</i> (3) : est pourvue en abondance de corps sidérophiles et de pigments.

En somme, KOLNER insiste sur ces trois modifications :

1° Divisions caryocynétiques nombreuses.

2° Amitoses de la glomérulée.

3° Elaboration de graisse dans la fasciculée, qui se produisent dans un temps extrêmement bref.

MULON et DA COSTA qui poursuivent depuis de nombreuses années des recherches très intéressantes sur la cytologie et l'histophysiologie des capsules surrénales ne les ont pas envisagées d'une façon spéciale au cours de la gestation : néanmoins, les idées qu'ils ont émises concernant le fonctionnement de ces glandes sont trop importantes pour que nous ne les analysions pas dans les pages qui vont suivre.

Conclusions

De cet aperçu historique, il est permis de tirer les conclusions générales suivantes :

1° Les capsules surrénales réagissent au cours de la gestation.

2° Cette réaction se traduit par une hypertrophie que tous les histologistes s'accordent à reconnaître.

3° Cette hypertrophie intéresse exclusivement la corticale (GUEYSSE, MARASSINI, CIACCIO, KOLNER) ou presque exclusivement (ALQUIER, GAIFAMI, SAMBALINO LUIGI), à la fois la corticale et la médullaire (MINERVINI, CHIRIÉ, CIULLA, COLSON).

4° Elle tient à une augmentation du volume des cellules (hypervacuolisation) ou à une augmentation du nombre de ces mêmes cellules (mitoses et amitoses de la glomérulée, de la fasciculée, de la médullaire).

5° Elle est accompagnée d'une hypersécrétion que révèle tout d'abord une hyperproduction de graisses (GUEYSSE, BERNARD et BIGART, CIACCIO, GAIFAMI, COLSON, CELESTINO DA COSTA), en second lieu une exaltation de la fonction pigmentaire (GUEYSSE, CIACCIO, MINERVINI, DELAMARE) ou au contraire une diminution (MARASSINI, KOLNER), et enfin l'apparition de formations ergastoplasmiques (corps sidérophiles, granulations acido-philés, mitochondries, paranucléi) qui président à l'élaboration glandulaire.

CHAPITRE II

RECHERCHES PERSONNELLES

Avant d'exposer en détail les résultats que nous avons obtenus, nous décrirons brièvement la technique que nous avons employée et les raisons qui ont justifié le choix de notre matériel d'étude ; nous aborderons ensuite l'étude histologique et cytologique des capsules surrénales dans la gestation et nous résumerons enfin l'ensemble de nos observations, pour en tirer les conclusions qu'elles comportent.

A. — Matériel et technique

Nous avons utilisé exclusivement comme animal d'étude le lapin, bien que la plupart des histologistes accordent leur préférence au cobaye ; ce dernier est en effet de nature à satisfaire les morphologistes les plus minutieux grâce à l'augmentation de volume si considérable que ses capsules surrénales acquièrent au cours

de la grossesse ; nous avons vu cependant que COLSON préfère la chauve-souris et il justifie ses préférences par la netteté et la régularité des images microscopiques.

Les raisons qui nous ont fait choisir le lapin sont d'ordre physiologique : la vie génitale de cet animal nous est en effet actuellement bien connue, depuis de nombreux travaux, en particulier ceux de FRANKEL, d'ANCEL et BOUIN, de LÖEB, de NISKOUBINA, etc.

D'autre part, la période de gestation chez lui est relativement courte, puisqu'elle ne dure que 30 jours, ce qui contribue à rendre l'expérimentation plus facile.

Nous nous sommes servis, et c'est un point sur lequel nous attirons particulièrement l'attention, car il est d'une importance capitale, de femelles *vierges* âgées de 7 à 10 mois, en bon état physiologique, élevées de préférence au laboratoire jusqu'à l'âge de la puberté et mises en présence du mâle au moment de leurs premières chaleurs. Nous avons éliminé d'une façon complète toutes les lapines qui avaient eu des gestations antérieures et cette condition est indispensable, car elle supprime une cause d'erreurs, qui sans elle enlève à l'expérimentation toute garantie.

Nous avons en effet eu l'occasion de sacrifier au cours de l'hiver 1912 et de l'hiver 1913, un certain nombre de lapines adultes, non vierges et cependant au repos sexuel complet et nous avons constaté que certaines d'entre elles possédaient des capsules surrénales dont le poids atteignait 60, 75 et même 80 centigrammes, alors que le poids moyen chez une femelle vierge, ne dépasse pas 32 centigrammes.

Nous avons pu établir dans la suite que cette hypertrophie relevait de deux ordres de facteurs :

Un facteur physiologique : Gestation antérieure, allaitement, traces d'ancienne placentation.

Un facteur pathologique : Cette cause d'erreur est fréquente et ce sont le plus souvent des lésions intestinales qui sont en jeu ; l'hypertrophie paraît résulter dans ce cas d'une irritation du sympathique abdominal.

Il importe donc de n'utiliser que de jeunes lapines vierges et indemnes de toute affection pathologique.

Nous avons recueilli de cette façon des capsules surrénales à toutes les époques de la gestation, depuis les premiers jours de la fécondation jusqu'au moment de la mise bas.

Après les avoir pesées et plongées quelques heures dans le liquide fixateur, nous les avons sectionnées en tranches de 1 millimètre perpendiculairement au grand axe et soumises de nouveau à l'action des différents fixateurs.

Nous avons fait un usage constant du liquide de BOUIN ou formol-picro-acétique, qui fixe et pénètre bien et dont l'emploi facile nous l'a fait préférer aux liquides de ZENCKER et de TELLYENISKY.

L'inconvénient qu'on peut lui reprocher est de ne pas permettre la coloration des mitochondries, après l'emploi de la méthode de REGAUD, mais on y obvie facilement en remplaçant l'acide acétique du mélange par l'acide trichloracétique dans les proportions suivantes :

Formol	20
Acide trichloracétique 3 % . . .	5
Acide picrique (solut. saturée) .	75

ou en utilisant le mélange de REGAUD :

Formol.	20 vol.
Bichromate de K à 3 % . . .	80 vol.

Nous avons eu recours également à trois fixateurs osmiés, dont tous les cytologistes vantent à juste titre l'emploi : le liquide fort de FLEMMING, celui de BENDA et un mélange préconisé par CHAMPY, composé de :

Acide chromique à 1 % .	7 parties
Bichromate de K à 3 % .	7 —
Acide osmique à 2 % . . .	4 —

De tout petits fragments y sont plongés 24 heures, lavés sérieusement à l'eau distillée et plongés à nouveau pendant le même laps de temps, dans un autre mélange composé de :

Acide acétique pyroligneux.	1 partie
Acide chromique à 1 % . .	2 —

Les fragments sont enfin lavés à l'eau distillée et mordancés pendant 3 jours au moins dans une solution de bichromate de K.

Après l'action plus ou moins prolongée de ces différents fixateurs et pour ce qui concerne le liquide de FLEMMING, nous nous rallierons à la formule de COLSON, qui lui demande une fixation d'au moins 8 jours, les pièces sont soigneusement lavées, passées dans la série des alcools, dans le sulfure de carbone qui est nettement supérieur au xylol et au chloroforme et incluses à la paraffine.

L'hémalun et l'éosine, la safranine et le vert lumière ont été nos colorants habituels.

Pour les recherches délicates, nous nous sommes adressé à l'hématoxyline ferrique de HEIDENHAIN en différenciant dans l'alun de fer à 2 % et non pas dans l'acide picrique en solution saturée, comme le conseille GUARNIERI. Cette méthode met en évidence d'une façon élective, les granulations sidérophiles et même les formations mitochondriales lorsque l'on a eu soin d'exclure l'acide acétique du liquide fixateur.

La méthode d'ALTMANN modifiée par HARRY KULL après emploi du mélange de CHAMPY, ne donne pas de résultats supérieurs à ceux que l'on obtient avec la laque ferrique.

Voici en quoi elle consiste :

1° Les coupes fixées de 4 à 6 μ sont colorées par la fuchsine acide (20 gr. de fuchsine acide dans 100 gr. d'eau anilinée à froid) suivant la méthode d'ALTMANN.

2° On lave à l'eau distillée ;

3° On colore ensuite pendant 1 ou 2 minutes avec une solution aqueuse à 0^{gr}5 % de thionine ou de toluidine ;

4° On lave de nouveau à l'eau distillée ;

5° On différencie, et c'est le côté original de la méthode, non pas avec l'acide picrique, mais avec une solution de 0^{gr}5 % d'aurantia dans l'alcool à 70°, que l'on fait agir de 20 à 40 secondes ; la durée de cette différenciation indiquée par HARRY KULL est généralement trop faible.

6° On passe par l'alcool à 95°, l'alcool absolu, le xylol et on monte au baume.

Cette méthode donne aux granulations ergastoplasmiques une teinte rouge vin intense et au protoplasma banal une coloration rose pâle.

La méthode de REGAUD, après fixation au formol bichromate ou au formol à 10 % donne des résultats supérieurs car elle est plus élective ; aussi nous l'avons employée couramment.

B. — Etude histologique

Il importe avant de montrer comment la gestation retentit au point de vue histologique sur les capsules surrénales, de les étudier sur une lapine vierge, pubère, au repos sexuel complet.

Cette étude qui sera extrêmement brève, nous permettra d'établir ensuite des points de comparaison.

a) *Les capsules surrénales de la lapine vierge.*

PETTIT, dans sa thèse donne de leur situation topographique une description exacte. « Elles sont, dit-il, « en contact plus ou moins intime avec la veine cave ; « la capsule droite en particulier est accolée à ce vaisseau à un point tel qu'il est difficile de ne pas le « léser, lorsqu'on enlève la glande ; elle a la forme « d'une pyramide triangulaire, alors que la capsule « gauche se présente comme une masse aplatie, lisse, « irrégulièrement arrondie, placée dans l'angle antérieur que forment la veine-cave et la veine rénale, à plusieurs centimètres du rein ».

Le poids moyen chez une lapine jeune, d'après LANGLOIS est de 0^{gr}26 ; chez nos lapines qui étaient âgées de 7 à 10 mois, il s'élevait à 0^{gr}32.

Dans 1/20^e des cas, il existe en outre 2 glandules accessoires qui ne dépassent pas 2 à 3 centigrammes ; nous les avons chaque fois recueillies et comprises dans le poids total.

Sur une coupe d'une pièce fixée au liquide de BOUIN, par exemple, et colorée à l'hémalum-éosine, un faible grossissement rend très bien compte des rapports de la couche corticale et de la couche médullaire (Pl. II, fig. 1).

1° Les trois zones décrites par ARNOLD et GRANDRY dans la couche corticale y sont remarquablement nettes ; ce sont la glomérulée ou zone externe, la fasciculée ou zone moyenne, la réticulée ou zone interne.

La zone *glomérulée* doit son nom à l'arrangement des cellules qui la composent, en îlots, en glomérules, qu'une coupe tangentielle montre particulièrement bien, car ils sont sectionnés transversalement et séparés les uns des autres par des tractus conjonctivo-vasculaires.

Sur une coupe radiée, les éléments cellulaires apparaissent disposés en cordons, qui sous la capsule conjonctive périphérique se réunissent deux par deux et forment ainsi un arcade à convexité externe, ce qui justifie la dénomination de zone des arcs qui a été donnée par RENAULT à cette assise cellulaire.

Deux cordons constituent un compartiment arciforme et 2 compartiments voisins sont séparés par des septa conjonctifs, venus de la périphérie ; la méthode de MALLORY donne une belle teinte bleue à ces cloisons conjonctives et met également en évidence la présence de capillaires sanguins dont le volume croît au fur et

à mesure que l'on se rapproche du centre de la préparation.

Ces arcades que l'on voit si nettement à la partie tout à fait externe de la glande existent mais en moins grand nombre du côté de la zone fasciculée, les éléments cellulaires à ce niveau se fusionnant de préférence les uns avec les autres.

Ce qui frappe à l'examen microscopique, c'est le développement que prend la zone glomérulée chez la lapine vierge ; à elle seule elle envahit presque la moitié de la couche corticale ; d'après des mensurations que nous avons faites, la glomérulée, la fasciculée, la réticulée, sont entre elles comme les chiffres 3, 2,5, 2.

Les cellules qui la constituent sont de faibles dimensions et ne dépassent pas 8 à 10 μ ; cylindriques à la partie tout à fait externe, elles deviennent cubiques en se rapprochant de la fasciculée et s'entassent à la façon d'une pile de pièces de monnaie ; le protoplasma est homogène ; lorsqu'il renferme des grains ceux-ci se placent du côté des septa conjonctifs et le noyau toujours volumineux occupe le pôle opposé de la cellule ; cette disposition est constante, de sorte que les noyaux sont serrés les uns contre les autres sur une double rangée, et comme, d'autre part les cellules sont petites, la glomérulée prend une teinte sombre caractéristique qu'elle ne doit pas tant à la densité ou l'homogénéité du protoplasma, qu'au volume et à la disposition des noyaux.

2° La *zone fasciculée* est ainsi nommée parce que les travées épithéliales figurent sur une coupe radiaire des fascicules ; les tractus conjonctifs y sont plus grêles

qu'au niveau de la glomérulée, mais par contre, les capillaires y forment un réseau plus dense et plus fourni ; les cellules y sont plus volumineuses, leur diamètre atteint 10, 12 et même 14 μ , le noyau renferme de beaux nucléoles nucléiniens.

Mais, ce qui donne un cachet spécial, une empreinte particulière à la fasciculée, c'est la structure alvéolaire du protoplasme ; GUIEYSSE a insisté et à juste titre sur cette architecture cellulaire, et il a créé pour mieux la désigner, le nom de zone spongieuse et a donné celui de spongiocytes aux cellules elles-mêmes. (Pl. I, fig. 3).

C'est qu'en effet, dit l'auteur, « ces cellules renferment « un liquide qui imbibe le protoplasme comme l'eau « imbibe une éponge ».

En réalité, GUIEYSSE a réservé le nom de spongieuse à la partie externe de la fasciculée, ce qui constitue 4 zones différentes dans la courbe corticale ; si cette distinction est possible chez le cobaye, elle n'est pas justifiée chez le lapin et tous les éléments de la zone moyenne présentent uniformément cette disposition alvéolaire du cytoplasma.

Il en est de même des formations que cet auteur a signalées chez le cobaye après une coloration à la laque ferrique d'HEIDENHAIN et qu'il a appelées pour cette raison corps sidérophiles ; nous n'avons pas trouvé de semblables formations chez la lapine vierge et au repos sexuel, mais par contre, nous verrons en étudiant la lapine gestante, qu'il y a lieu d'envisager une sidérophilie manifeste au niveau de la substance corticale toute entière.

3° *La zone réticulée* diffère de la précédente par l'agencement irrégulier de ses travées épithéliales qui s'orientent dans toutes les directions et offrent l'aspect d'un réseau, et s'en rapproche par la forme des cellules qui sont polyédriques ou arrondies ; celles-ci sont en outre petites, ne dépassant pas $10\ \mu$ et renferment un beau noyau ovalaire, vésiculeux ou homogène ; elles ont une structure très finement granuleuse que met particulièrement bien en évidence la coloration à l'hématoxyline ferrique de HEIDENHAIN et prennent alors une teinte grise foncée uniforme ; il faut avoir soin de pousser très loin la différenciation, sinon la zone réticulée prend une teinte noire diffuse et il n'est pas possible de distinguer les cellules qui la composent ; c'est donc à ce niveau que la sidérophilie est le plus marquée. (Pl. I, fig. 4).

Quant au pigment que GUIEYSSE a signalé chez le cobaye, il n'y en a pas trace chez les lapines jeunes dont nous nous sommes exclusivement servis.

La réticulée est chez la lapine vierge la moins développée des zones de la substance corticale et se distingue parfois fort mal de la zone fasciculée, surtout après une coloration à l'hématéine-éosine. D'après les mensurations que nous avons effectuées, elle n'entre que pour $1/5$, quelquefois $1/4$ dans l'édification de la substance corticale.

4° Nous serons bref sur la substance médullaire car elle ne participe pas chez le lapin, à l'hypertrophie gravidique.

Avant nous déjà, GUIEYSSE et KOLNER chez le cobaye, CIACCIO et MARASSINI chez le lapin avaient signalé cette

indifférence de la moelle à la réaction produite par la gestation ; au contraire, MINERVINI, CHIRIÉ, CIULLA, COLSON croient à son exaltation fonctionnelle au cours de la grossesse et ce dernier en particulier a bien décrit chez la chauve-souris cette suractivité réactionnelle qui se traduit par la présence au sein des cellules médullaires d'une sphère attractive volumineuse et de différenciations cytoplasmiques spéciales qui se désagrègent et se transforment en un liquide, produit définitif d'excrétion.

Chez le lapin, la substance médullaire est formée de travées pleines ou d'îlots arrondis de cellules à type épithéloïde, que séparent de larges capillaires, véritables lacs sanguins en contact immédiat avec les travées ; mal délimitée vis-à-vis de la zone réticulée, elle s'en distingue toutefois par la teinte claire de son cytoplasme, que les fixateurs pénètrent toujours très incomplètement, même les liquides de BOUIN ou de ZENKER. (Pl. I, fig. 4).

Elle prend avec l'hémalun une coloration violette intense, sur laquelle SRDINKO insiste pour la différencier de la substance corticale qui a plus d'affinité pour les colorants vulgaires du cytoplasme, l'éosine et l'orange, par exemple.

Les éléments cellulaires sont également cylindriques ou cubiques et ne renferment jamais ces formations sidérophiles que la laque ferrique met si bien en évidence dans la zone réticulée. HULTGREN et ANDERSSON, MANASSÉ, STOERK et HABERER y ont décrit des granulations hyalines dont le sort n'est pas encore élucidé.

Telle est, rapidement esquissée, la répartition des

différentes assises cellulaires qui constituent la capsule surrénale chez la lapine vierge ; nous allons l'envisager avec plus de détails chez la lapine gestante en insistant sur les modifications histologiques qu'engendre l'hyperactivité gravidique.

b) *Les capsules surrénales de la lapine gestante*

Les transformations que subissent les capsules surrénales au cours de la grossesse, présentent un tel intérêt que nous les avons étudiées à des intervalles très rapprochés pendant les trente jours que dure cette période ; mais nous ne pouvons pas sans nous exposer à des redites, passer en revue tous les stades qui ont fait l'objet de nos recherches ; ce serait une description fastidieuse. — Nous nous contenterons d'envisager dans ce travail trois époques distinctes, le début, le milieu et la fin de la gestation, quitte à revenir sur des détails cytologiques qui caractérisent plus particulièrement d'autres stades.

Il est un fait, sur lequel tous les histologistes sont d'accord et que nous avons vérifié à nouveau chez le lapin : c'est que la grossesse détermine une hypertrophie manifeste des capsules surrénales. Cette hypertrophie apparaît très tôt puisqu'elle est évidente au 5^e jour de la gestation, elle augmente ainsi graduellement jusqu'au moment de la mise bas, c'est-à-dire au 30^e jour, date à laquelle elle atteint en général son maximum.

Toutes les capsules surrénales que nous avons recueillies ont été soigneusement pesées et en établissant des moyennes nous arrivons aux résultats suivants :

Le poids des capsules surrénales d'une lapine vierge de 7 à 10 mois, nous l'avons vu, est d'environ 0 gr. 32, ne descendant pas au-dessous de 0 gr. 28 et ne dépassant pas 0 gr. 35 ; il atteint 0 gr. 45 au 5^e jour qui suit la fécondation, 0 gr. 56 au 14^e jour, 0 gr. 60 au 22^e jour, 0 gr. 80 au moment de l'accouchement. Le poids maximum que nous ayons enregistré était de 1 gr. 05, c'est-à-dire plus de trois fois le poids normal.

Si nous cherchons maintenant les modifications histologiques, voici comment elles se présentent :

2. Aspect histologique des capsules surrénales au 5^e jour de la gestation

Cette époque que nous avons choisie à dessein est une étape importante de la vie physiologique de la lapine gestante, car l'œuf fécondé a quitté la trompe pour gagner l'utérus, mais il n'est pas encore fixé et sa nidation ne s'accomplira qu'au début du 8^e jour ; il a tout au plus le volume d'une tête d'épingle.

Et cependant, au niveau des capsules surrénales les changements sont suffisamment nets pour être contrôlés au microscope et un examen au faible grossissement permet d'établir les deux faits suivants :

1^o L'hypertrophie que révèle l'augmentation de poids porte exclusivement sur la substance corticale et n'intéresse pas la substance médullaire ;

2^o Des trois zones qui constituent la substance corticale, c'est à la zone moyenne ou zone fasciculée que revient la part la plus importante dans cette hypertrophie.

Le 1^{er} point est facile à vérifier, il a été du reste démontré par GUIEYSSE chez le cobaye, par BERNARD et BIGART, par DA COSTA, par KOLNER.

Il suffit pour s'en rendre compte d'effectuer des mensurations et de les comparer avec celles que l'on obtient sur des capsules surrénales de lapine vierge.

Les mêmes mensurations servent à établir le 2^e point. En les pratiquant chez une lapine dont les capsules surrénales pesaient au 5^e jour de la gestation, 0 gr. 46, nous avons trouvé les proportions suivantes :

Glomérulée.	3,5
Fasciculée.	4,5
Réticulée.	2
Substance médullaire.	3

Alors que chez une lapine vierge, les proportions sont :

Glomérulée.	3
Fasciculée.	2,5
Réticulée.	2
Substance médullaire.	3

Un examen plus approfondi rend facilement compte de ces modifications.

1° *La zone glomérulée* a peu changé d'aspect. Sur une coupe colorée à l'hémalun-éosine, elle prend une teinte sombre, qu'elle doit à la fois à l'homogénéité du protoplasma et au volume des noyaux. Ceux-ci sont toujours volumineux, de 6 à 8 μ et retiennent facilement l'hématéine. Les cellules n'ont pas augmenté de volume et ne dépassent pas 10 à 12 μ .

Par endroits et c'est le seul point intéressant, à ce stade il y a des figures de division directe, des amitoses.

L'existence de figures de division dans la glomérulée a été signalée il y a longtemps déjà par GOTTSCHAU, SOULIÉ, MULON qui ont voulu faire de cette zone l'assise germinative : nous reviendrons dans l'étude cytologique sur cette conception.

2° *La fasciculée* est plus transformée ; ce qui la caractérise avant tout, c'est la part active qu'elle prend à l'augmentation de volume du cortex et qu'elle doit, non pas à l'augmentation du nombre des cellules qui la composent, mais à une hyperplasie des cellules préexistantes. Nous n'avons vu en effet sur aucune des coupes étudiées, aucune figure de division, soit directe, soit indirecte. Mais par contre, nous avons constaté une augmentation de diamètre manifeste des cellules. Celles-ci mesurent jusqu'à $20\ \mu$; leur noyau lui aussi s'est accru et mesure de 7 à $8\ \mu$ environ ; leur structure alvéolaire est plus nette encore que chez la lapine vierge ; les alvéoles sont agrandies et le protoplasme à leur niveau est devenu moins colorable, ce qui est l'indice d'un travail cellulaire actif.

3° *La zone réticulée* n'a pour ainsi dire subi aucun changement ; elle forme comme chez la lapine vierge, une bande sombre teintée fortement par l'éosine ou l'orange, intermédiaire aux deux zones claires que forment la fasciculée et la substance médullaire.

L'hématoxyline ferrique de HEIDENHAIN donne à cette assise cellulaire une teinte grise diffuse qui indique une sidérophilie manifeste.

Sur aucune préparation nous n'avons trouvé trace de pigment. En résumé, à ce stade les transformations subies par les capsules surrénales concernent avant

tout la zone fasciculée qui est nettement hyperplasiée, la zone glomérulée qui présente des figures de division directe, et laissent de côté la zone réticulée.

β. *Aspect histologique des capsules surrénales
au 14^e jour de la gestation*

Il ne faudrait pas croire qu'à ce stade les modifications ne soient que l'exagération de celles qui existent au 5^e jour ; l'augmentation de volume s'est accrue, c'est un fait certain, mais il y a des détails histologiques nouveaux qui méritent d'être signalés.

1° *La zone glomérulée*, en particulier, est tout à fait différente de ce qu'elle est au stade précédent ; non seulement elle ne présente plus d'amitoses, mais elle est réduite dans ses dimensions et ne forme plus que le 1/6^e du cortex ; elle n'est plus constituée que par 25 ou 30 assises de cellules dont la superposition en cordons rappelle seule la glomérulée de la lapine vierge. Le protoplasme a perdu son homogénéité et s'est ramassé autour du noyau, laissant libre l'espace cellulaire qui correspond aux septa conjonctifs. Ceux-ci sont élargis et les vaisseaux qu'ils contiennent sont nettement dilatés.

2° *La zone fasciculée* s'est de plus en plus développée, grâce à un double mécanisme, avant tout par une hyperplasie de ses éléments cellulaires, mais aussi en empiétant largement sur l'assise externe. C'est pourquoi la glomérulée paraît réduite.

L'architecture alvéolaire est d'autant plus nette, que les colorants du protoplasma n'en imprègnent plus que les parois et que le contenu de l'alvéole reste inco-

lore. Ce caractère s'est généralisé à toutes les cellules, alors qu'au stade précédent, il n'existait que dans les parties profondes de cette zone.

Le noyau toujours volumineux, présente des variations de chromaticité remarquables. Tantôt il forme une masse opaque sans structure, tantôt le réseau de linine que colore l'éosine, et les nucléoles que colore l'hémalum, y sont parfaitement nets.

Nous n'y avons pas trouvé de figures de division indirecte.

3° Au contraire, la *réticulée* présente assez fréquemment à ce stade des mitoses, surtout dans sa partie interne voisine de la substance médullaire, et participe largement à l'hyperplasie de la substance corticale.

Les cellules mesurent jusqu'à 16 et 18 μ , mais ce qui les distingue mieux encore, c'est l'abondance des corps sidérophiles. Après une coloration à la laque ferrique, la teinte noire diffuse de cette zone s'accroît et si on l'examine avec un objectif suffisamment fort, on voit un grand nombre de formations non plus granuleuses, mais irrégulièrement filamenteuses, qui ont retenu le fer d'une façon élective. (Pl. III, fig. 4).

γ. Aspect histologique des capsules surrénales à l'époque de l'accouchement

L'hypertrophie semble avoir atteint son maximum et le poids moyen est de 0^{gr}80. Il peut atteindre dans certains cas 1^{gr}05, nous l'avons vu par contre descendre à 0^{gr}57.

Les mensurations que nous avons effectuées sur les

capsules surrénales provenant de trois lapines différentes, sacrifiées à ce stade, montrent combien est inégale la répartition des 3 zones dans l'augmentation de volume qu'a subie la substance corticale.

1^e Lapine sacrifiée au 28^e jour de la grossesse.

Poids des capsules surrénales : 0^{gr}80

Glomérulée.	1
Fasciculée	6,5
Réticulée	5,5

2^e Lapine sacrifiée au 30^e jour.

Poids des capsules surrénales : 1^{gr}05

Glomérulée.	1
Fasciculée	8
Réticulée	7

3^e Lapine sacrifiée quelques heures après la mise bas.

Poids des capsules surrénales : 0^{gr}70

Glomérulée.	1,5
Fasciculée	8
Réticulée	3

Ces mensurations nous indiquent nettement les deux modifications les plus importantes de ce stade :

1^o La disparition presque complète de la zone glomérulée.

2^o L'énorme développement de la zone fasciculée.

1^o La réduction de la zone externe est telle qu'elle n'est plus composée que d'une dizaine d'assises cellulaires dont seule la superposition en cordons radiés rappelle la disposition primitive. Le protoplasma subsiste à peine et le peu qui reste est autour du noyau. L'autre pôle de la cellule est clair et les colorants acides, l'éosine, l'orange ne réussissent pas à la teindre,

l'hématoxyline ferrique n'y met en évidence aucune formation particulière.

2° *La fasciculée* a pris une importance considérable ; elle envahit presque toute la substance corticale et l'on devine aisément que c'est la zone active par excellence du cortex.

Les cellules sont accrues, elles mesurent de 25 à 30 μ ; cette augmentation est d'autant plus sensible que l'on se rapproche de la réticulée ; on n'y trouve plus une structure alvéolaire, mais des vacuoles dont le diamètre atteint dans certains cas celui de la cellule.

Il est facile d'observer la transformation des alvéoles qui en s'accroissant, se fusionnent les unes avec les autres, brisant les travées qui les séparent et constituant ainsi dans une cellule 5 ou 6 alvéoles plus grandes ; puis celles-ci s'étendent de plus en plus et en se fusionnant arrivent à vaincre la résistance du réticulum qui les séparait, et forment finalement 3, 2 et même une seule grande vacuole à l'intérieur d'une cellule.

Ces transformations se font souvent dans un territoire limité, richement entouré de vaisseaux et tranchant par une teinte plus claire, sur le reste de la zone fasciculée qui a conservé son architecture primitive (Pl. II, fig. 2 et pl. I, fig. 5).

Le noyau ne reste pas indifférent à ce travail cytoplasmique, il augmente de volume et présente des variations de chromaticité que des colorations spéciales nous apprendront à connaître.

3° *La réticulée* offre deux aspects différents ; dans sa moitié externe, elle présente une structure comparable à celle de la zone fasciculée dont elle emprunte les

caractères morphologiques. La présence non seulement d'alvéoles, mais encore de vacuoles au sein des cellules, sa faible colorabilité, telles sont ses caractéristiques essentielles.

Dans sa moitié interne, elle a conservé son affinité spéciale pour l'hématoxyline ferrique, qui la colore en noir d'une façon telle que la différenciation à l'alun de fer doit être poussée à fond, si l'on veut mettre en évidence la structure des cellules qui la composent : les figures de division mitotiques y sont fréquentes, et ce mode de reproduction des cellules est le seul qui existe dans cette zone.

En ce qui concerne les enclaves pigmentaires, nous n'en avons jamais rencontré chez les lapines gestantes que nous avons étudiées.

Il résulte de cette étude d'ensemble, qu'à toutes les périodes de la gestation, les capsules surrénales réagissent par des modifications pondérales et des changements histologiques (mitoses, amitoses, hyperplasie ou atrophie de certaines assises cellulaires) et que cette réaction intéresse exclusivement la substance corticale sans que la substance médullaire y prenne part.

Nous devons dire toutefois que sur 35 examens différents de capsules surrénales au cours de la grossesse, nous avons observé 3 cas dans lesquels les capsules surrénales n'avaient présenté aucune modification pondérale, aucun changement histologique : ces capsules surrénales provenaient de lapines tuées : la 1^{re} au 13^e jour de la gestation (2 fœtus vivants), la 2^e au 22^e jour (4 fœtus vivants) ; la 3^e au 24^e jour (6 fœtus dont 2 macérés).

Quoi qu'il en soit, les modifications que nous avons constatées dans tous les autres cas, nous font pressentir une activité cellulaire plus ou moins intense, sur laquelle l'étude histologique est incapable de nous renseigner. Il faut nous adresser pour connaître cette activité à l'étude cytologique de la cellule corticale.

C. — Etude cytologique des éléments corticaux des capsules surrénales au cours de la gestation

Ce n'est que grâce à des fixations et à des colorations spéciales qu'il est possible d'étudier la structure intime des éléments corticaux et les différentes modalités de leur activité sécrétoire. Ces modalités sont visibles à la fois dans le cytoplasme (formations ergastoplasmiques et mitochondriales, granulations graisseuses, canalicules intracytoplasmiques, espaces intercellulaires) et dans le noyau (variation de chromaticité, changement de forme).

Nous envisagerons dans les pages qui vont suivre, les différents aspects que présente la cellule corticale en activité et les diverses conceptions émises sur la mise en œuvre de cette activité.

a) *Le cytoplasme*

L'étude du cytoplasme des cellules corticales comprend l'ensemble des différenciations successives qu'il subit au cours du processus sécrétoire : une des premières en date semble être l'apparition des formations ergastoplasmiques et mitochondriales. C'est par elle

que nous commencerons cette étude, puis nous envisagerons la seconde étape visible : les produits de sécrétion, et nous montrerons enfin que l'existence de canalicules intracytoplasmiques, d'espaces et fentes intercellulaires est due à l'abondance des produits élaborés.

α. Formations ergastoplasmiques et mitochondriales

HULTGREN et ANDERSSON, sont les premiers auteurs qui aient décrit dans la capsule surrénale du lapin des différenciations cytoplasmiques par l'emploi de l'hématoxyline ferrique après mordantage à l'alun de fer ; ils les ont vues sous forme de granulations dans la zone fasciculée et la zone réticulée et sans vouloir présumer en quoi que ce soit de leur rôle, ils se sont gardés de les identifier aux granulations qu'ils ont vues dans la substance médullaire.

GUIEYSSE a signalé lui aussi dans la capsule surrénale du cobaye, la présence de formations qu'il a appelées corps sidérophiles, parce qu'elles se coloraient en noir intense par la laque ferrique ; ce sont, dans la zone fasciculée « des lignes hérissées de ramifications, des « masses disposées près du noyau, des disques plus « clairs au centre » et dans la zone réticulée « des granulations abondantes tout à fait analogues aux grains « zymogènes décrits par VER ECKE dans le pancréas, « ou à l'ergastoplasme de CH. GARNIER. La capsule surrénale du cobaye en renferme constamment, mais au « cours de la gestation elle en est littéralement « bourrée ».

MARASSINI a fait les mêmes constatations au cours de

la gestation, mais au niveau de la zone réticulée seulement ; il n'a jamais réussi à trouver de corps sidérophiles dans la zone moyenne.

CIACCIO a retrouvé les corps sidérophiles dans les surrénales du cobaye, du lapin et de l'homme et a prétendu qu'au cours de l'hyperfonctionnement gravidique, ils subissaient une transformation chimique spéciale et donnaient naissance à du pigment.

PFAUNDLER les a décrits sous le nom de *grumeaux chromatiques* dans les mailles des cariomytomes, à côté du nucléole ou bien attenants à la membrane cellulaire.

BONNAMOUR après fixation au liquide de BOVIN, les a colorés par l'hématoxyline ferrique sous forme de grains filamenteux irréguliers et a insisté sur l'importance des fixateurs dans leur étude.

BARDIER, BONNE, DELAMARE, DIAMARE ont mis en doute les valeurs spécifiques des corps sidérophiles et soutenu qu'il s'agissait de produits artificiels dus à la mauvaise fixation,

CELESTINO DA COSTA leur a refusé, lui aussi, « la valeur de formations réelles, de vrais corpuscules et il a considéré leur aspect filamenteux comme de fausses images dues, soit à une erreur d'observation, soit à un défaut de technique ayant produit l'éclatement et la rupture des parois cytoplasmiques » et cependant il a remarqué après une fixation au formol picrique, outre une sidérophilie diffuse des cellules de la fasciculée, des images au niveau de la réticulée, tout à fait analogues aux corps sidérophiles de GUIEYSSE.

Cette sidérophilie spéciale à la substance corticale est capable d'imprégner certaines cellules plutôt que

d'autres et CIACCIO est le premier qui en ait fait la remarque ; il a réussi à mettre en évidence dans la partie interne de la zone fasciculée deux espèces de cellules, les unes claires, et faiblement colorées, les autres sombres à réticulum cytoplasmique épaissi, très colorable par la laque ferrique, et qu'il a appelées pour cette raison *cellules sidérophiles* : ces dernières sont nombreuses chez le cobaye, finement granuleuses chez le lapin. CIACCIO a pu établir à nouveau cette distinction en cellules claires et en cellules sombres, en utilisant non plus la laque ferrique mais l'acide osmique qui colore électivement certaines cellules auxquelles il a donné le nom de *cellules osmophiles* ; il a identifié de cette façon les cellules sidérophiles et les cellules osmophiles.

BERNARD et BIGART ont observé cet état dichroïque chez le cobaye, et BOGOLOMECZ l'a mentionné chez le chat.

MULON l'a signalé sur des coupes par congélation en se servant du formol à 10 % comme fixateur et de l'acide osmique comme colorant.

Enfin CELESTINO DA COSTA a vu en grand nombre des cellules sombres dans les surrénales du bœuf et du mouton en employant successivement l'hématoxyline ferrique, l'alizarine ferrique et le crystal violet, la safranine et le vert lumière.

Les cellules sidérophiles retiennent fortement le crystal violet qui leur donne une teinte sombre, ou la safranine qui les colore en rouge vif alors que les cellules claires ne prennent que le vert lumière.

En réalité c'est BONNAMOUR qui le premier applica

une méthode autre que celle de la laque ferrique à l'étude des corps sidérophiles ; en employant le rouge d'acridine et l'alizarine ferrique de Benda, il réussit à voir dans les cellules de la zone réticulée, chez le rat, le hérisson, le chien, le cheval, de fins filaments irréguliers, dessinant des arabesques, situés au voisinage du noyau, qu'il homologua aux mitochondries de BENDA.

Mais, c'est MULON qui a donné des mitochondries des cellules corticales la première description détaillée, en se basant sur l'emploi de méthodes spécifiques : celle de BENDA et celle de REGAUD. Il les a vues en grande quantité dans la zone glomérulaire sous forme de bâtonnets, dans les autres zones sous forme de sphérules et a insisté sur la tendance qu'elles ont à se grouper autour du noyau, surtout au niveau de la zone glomérulée.

MULON a accordé sa préférence à la méthode de REGAUD, DA COSTA justifie sa prédilection pour la méthode de BENDA par la netteté plus grande des images qu'il a obtenue avec le crystal violet. Les mitochondries des cellules corticales, dit l'histologiste portugais, sont pour la plupart de forme sphérulaire, à contours très nets, visibles dans toutes les zones du cortex, mais plus abondantes dans la moitié externe de la glande, où elles s'entremêlent aux granulations graisseuses.

COLSON pour les étudier, a fixé de petits fragments de capsules surrénales de chauve-souris au liquide de FLEMMING ou de HERMANN, fait séjourner ses coupes pendant 24 heures dans de l'essence de térébenthine, et il est parvenu, grâce à l'hématoxyline ferrique à colorer « avec toute la netteté désirable une infinité de granulations extrêmement petites » serrées souvent sous

forme de filaments granuleux en « chondriomites onduleux ». Leur disposition est double ; ou bien elles sont tassées au niveau du segment périphérique du cytoplasma en rapport avec le tissu interstitiel de charpente, « ou bien elles engendrent une charpente intervalvéolaire, très colorable, finement granuleuse » à l'intérieur de laquelle se trouvent des vacuoles claires qui représentent des granulations graisseuses dissoutes.

Nous avons repris chez la lapine gestante l'étude des mitochondries et nous nous sommes adressé surtout à la méthode de REGAUD, et exceptionnellement à la méthode d'ALTMANN, modifiée par HARRY KULL qui ne donne pas de résultats supérieurs et qui au contraire est moins élective.

Comme l'acide acétique altère considérablement les mitochondries et empêche leur coloration, nous avons supprimé cet acide des fixateurs cytologiques qui le renferment : les liquides de BOUIN, de ZENKER et de FLEMMING, ou encore nous avons employé le formol-bichromate de REGAUD en changeant le liquide tous les jours de façon à éviter la formation de sesquioxyde de chrome, ou enfin, nous avons remplacé dans le liquide de BOUIN l'acide acétique par l'acide trichloracétique ; dans tous les cas nous avons mordancé les pièces fixées par un de ces procédés, pendant une semaine au moins dans le bichromate de potasse à 3 %, cette chromisation prolongée étant indispensable et le point essentiel de la méthode de REGAUD.

C'est dans la partie la plus externe de la couche glomérulée que nous avons vu les plus belles mitochondries : elles y sont grossièrement granuleuses, réparties

dans tout le cytoplasme, mais en plus grande abondance autour du noyau ; elles forment autour de lui une collerette très dense, entassées les unes à côté des autres à la façon des perles d'un collier et d'autant plus visibles que la chromatine nucléaire est restée incolore (Pl. I, fig. 2) ; à la périphérie de la cellule, au contraire, elles sont plus rares, surtout en regard des cloisons conjonctivo-vasculaires ; cette zone perinucléaire correspond sur une coupe colorée à l'hémalum-éosine, après une fixation banale, au pôle de la cellule où le protoplasme est dense et homogène tandis que le pôle opposé qui regarde les septa conjonctifs est resté clair ; ce pôle clair prend après un traitement par l'acide osmique, une coloration noire due à l'accumulation à ce niveau d'une infinité de granulations graisseuses ; et cette disposition est plus marquée chez la lapine gestante que chez la lapine vierge.

On ne trouve pas dans la zone fasciculée et la zone réticulée cette forme grossièrement granuleuse des mitochondries ; en revanche, on voit à la limite de la zone fasciculée et de la zone glomérulée et à la partie interne de la zone réticulée, des images tout à fait comparables à celles qu'ont signalées CIACCIO, MULON, DA COSTA, COLSON et d'autres sous le nom de cellules sombres sidérophiles ou cellules osmophiles ; si on les examine avec un objectif suffisamment fort, on voit qu'elles présentent une architecture alvéolaire très nette (Pl. IV, fig. 5) dessinant un réseau dont les mailles résultent de la coalescence d'une foule de fines granulations que l'hématoxyline ferrique colore en noir et qui sont des mitochondries finement granuleuses ;

elles limitent des alvéoles que la méthode de REGAUD laisse incolores.

En examinant des capsules surrénales à des périodes diverses de la gestation nous avons constaté que les cellules sombres augmentent de nombre jusque vers le milieu de la gestation et subissent ensuite une désagrégation.

La méthode de REGAUD ne met pas en évidence dans les cellules corticales les formations que GUIEYSSE a nommées corps sidérophiles et qu'il a vues en grande quantité chez le cobaye dans la zone réticulée, surtout à l'époque de la gestation.

Est-ce à dire qu'elles n'existent pas chez le lapin ? DA COSTA l'a prétendu. Or, si on fixe un fragment de capsule surrénale de lapin dans un fixateur ordinaire, le liquide de BOUIN ou celui de ZENKER par exemple, et qu'on colore ensuite par l'hématoxyline ferrique d'HEIDENHAIN, il est possible, mais dans certaines conditions seulement de trouver au niveau de la zone réticulée, des formations filamenteuses irrégulières analogues à celles que GUIEYSSE a vues dans la même zone chez le cobaye ; une de ces conditions est l'état de gestation et encore à la fin de la grossesse on ne les voit pas plus que chez la lapine vierge ; il faut pour les voir, pousser très loin la différenciation à la laque ferrique, car elles se distinguent mal au milieu de la teinte noire diffuse qu'ont pris et le protoplasme et souvent le noyau. Il faut par conséquent, utiliser une méthode de fixation et de coloration qui mette en évidence la chromatine.

Les mitochondries et les corps sidérophiles ont été

homologués par la plupart des histologistes : cette conception est aussi la nôtre et nous dirons avec PRENANT qu'ils ne sont que « deux aspects différents que prend une même formation soumise à deux techniques différentes ».

Quel est le rôle joué par les mitochondries dans la substance corticale des capsules surrénales ? Leur présence y est-elle constante ? Les avis à ce sujet sont partagés : REGAUD et MAWAS qui ont suivi leur évolution dans le tube urinifère et les glandes salivaires se refusent à voir en elles des éléments immuables du protoplasma ; d'autres histologistes au contraire, font de l'appareil mitochondrial un organe cellulaire permanent ; quoi qu'il en soit, il est certain que la plus grande partie des mitochondries a une existence transitoire et se transforme au sein de la cellule. C'est assez dire l'importance de leur rôle. Qu'elles participent directement ou non au phénomène de la sécrétion, il n'en est pas moins vrai que leur présence en grand nombre dans les cellules glandulaires et en particulier dans les cellules corticales des capsules surrénales semble être en rapport avec des processus d'élaboration très actifs, et indique comme vraisemblable la première de ces manières de voir. CIACCIO qui affirme l'existence d'un double processus sécrétoire lipoïdien et pigmentaire dans la substance corticale, le place sous la dépendance des mitochondries dont la fonction est exaltée au cours de la grossesse. CIULLA a adopté cette interprétation, et PRENANT chez la marmotte a établi lui aussi un lien génétique entre les granulations fuchsinophiles et les

granulations graisseuses que lui a révélées la méthode d'ALTMANN.

COLSON, chez la chauve-souris, a été frappé de l'alternance qui existe entre les granulations graisseuses et les mitochondries dans les cellules de la zone glomérulée ; il a démontré en outre l'existence de mitochondries à centre clair, vésiculeux et à paroi teinte en bleu vif par l'hématoxyline et a rapproché ces figures de celles que CIACCIO a observées ; or ces mitochondries ne sont vésiculeuses qu'autant qu'elles ont été traitées par un séjour prolongé dans l'essence de térébenthine ; ce qui incite COLSON à croire que ce centre clair n'est qu'une granulation graisseuse dissoute.

DA COSTA a signalé lui aussi dans les surrénales du bœuf et du cobaye des mitochondries vésiculeuses à contour très net coloré par le crystal violet et dont la nature graisseuse ne semble pas devoir être mise en doute. Ces observations étaient vraiment de nature à rendre vraisemblable l'hypothèse du rôle adipogénique des mitochondries, d'autant plus que PRENANT, nous l'avons vu, DUBREUIL, HOVEN, ATHIAS ont soutenu une opinion tout à fait identique : DUBREUIL en ce qui concerne la graisse des cellules adipeuses, HOVEN au sujet de la graisse des glandes mammaires et ATHIAS pour la genèse de la graisse des cellules interstitielles de l'ovaire de cobaye et de chauve-souris.

Malgré ces suppositions, MULON admet un processus opposé et croit que la résorption partielle de la graisse précède le rôle élaborateur des mitochondries et aboutit à la formation d'une sécrétion fluide, distincte de la graisse. Ce n'est pas pour MULON le seul

mode d'activité des mitochondries ; cet histologiste qui attache au travail mitochondrial une importance capitale et le considère comme fondamental, a récemment observé dans la capsule surrénale du cobaye, la participation directe des mitochondries à l'élaboration de pigment figuré sous trois formes différentes : graisses pigmentées, enclaves pigmentées, cristaux de pigment. Ces mitochondries capables de se transformer en pigment ont été après MULON, observées par PRENANT qui leur a donné le nom de *chromochondries*.

Nous n'avons jamais assisté à des modifications de ce genre dans la capsule surrénale de lapine, même à l'état de gestation. Il est vrai que nous n'avons utilisé que des lapins de 7 à 10 mois, et jamais à cet âge les capsules surrénales ne renferment de pigment. Mais nous avons vu comme DA COSTA et COLSON l'ont signalé, au sein des cellules glomérulées et après fixation à l'acide osmique une alternance évidente entre la présence des granulations graisseuses et celle des mitochondries, celles-ci étant d'autant plus fréquentes que celles-là sont plus rares et cette observation nous engage à croire que les mitochondries participent à l'élaboration graisseuse ; cette conception est d'autant plus vraisemblable que, d'après des recherches récentes de MAYER et SCHAEFFER, la mitochondrie serait constituée par un noyau lipo-protéique.

β. Les graisses des cellules corticales

Il n'est pas de question plus complexe que l'étude des graisses de la substance corticale et malgré les recher-

ches intéressantes d'un grand nombre d'auteurs, la lumière est loin d'être faite sur leur composition exacte.

Leur présence au sein des cellules corticales a été cependant remarquée par les premiers histologistes qui ont étudié les capsules surrénales. Ils ont été frappés de la disposition alvéolaire que prend le corps cellulaire de la plupart des éléments cortico-surrénaux après une fixation et une coloration banales, et de la coloration noire de ces alvéoles après un traitement par l'acide osmique ou un fixateur osmié ; GRANDRY, MÆRS, HENLE, ARNOLD, KÖLLIKER, EBERTH, FREY, GOTTSCHAU, RABL et d'autres signalèrent ce fait.

La première particularité qui fut remarquée comme caractéristique de cette graisse fut sa solubilité très grande dans des agents dissolvants tels que le xylol, le sulfure de carbone, l'essence de térébenthine, même après une fixation préalable à l'acide osmique. VON BRUNNS, MITSUKURI, DOSTOIEWŃSKY, ALEXANDER signalèrent des vacuoles qui restaient incolores après l'emploi de l'acide osmique ; HULTGREN et ANDERSSON, PLÖCKENICK insistèrent à leur tour sur la difficulté qu'il y avait à colorer par ce même liquide certaines de ces vacuoles.

D'autres caractères tels que son homologie avec la myéline, la biréfringence de ses grains furent enregistrés par ADAM, ASCHOFF, HERMANN, ELLIOTT et TUKKETT et surtout MULON.

BERNARD et BIGART décrivirent dans la substance corticale deux variétés de graisses, l'une présentant les caractères histo-chimiques des graisses ordinaires,

l'autre, très soluble dans le xylol même après l'emploi de l'acide osmique, qu'ils désignèrent pour cette raison sous le nom de *graisse labile*.

BONNAMOUR colora lui aussi par l'acide osmique deux variétés de graisses et par l'hématoxyline cuprique une autre variété se présentant sous forme de fines granulations au niveau de la zone glomérulée, sous forme de vésicules au sein des zones fasciculée et réticulée, granulations et vésicules très solubles dans le xylol et dans la glycérine, ces variétés étant différentes l'une de l'autre ou plutôt représentant deux stades différents de l'élaboration d'une même substance.

CIACCIO colora au Sudan III après fixation prolongée dans un mélange chromique (méthode de CIACCIO) les graisses corticales et établit à son tour une distinction en graisse banale et en lipoïdes.

DA COSTA en reprenant la méthode de CIACCIO a mis en évidence dans la plupart des cellules de la zone spongieuse de petites granulations colorées en rose orangé et mélangées à une grande quantité d'anneaux réguliers de même couleur, au niveau de la zone glomérulée des granulations exclusivement, et dans la zone réticulée une teinte rose diffuse due à la présence de lipoïdes non figurés.

COLSON qui a étudié ces granulations graisseuses chez la chauve-souris par une fixation préalable dans le liquide de FLEMMING ou le liquide d'HERMANN, se refuse à admettre la présence dans la substance corticale de grains plus solubles par le xylol que d'autres ; autrement dit, il n'accepte pas la distinction de BERNARD et BIGART en « graisse labile » et « graisse indélé-

bile » et met cette distinction arbitraire sur le compte d'un facteur capital, mais dont l'importance a été négligée : la durée de fixation. Si on se contente, remarque COLSON, d'une fixation de deux heures dans un liquide osmié, les granulations graisseuses se comportent presque toutes comme les graisses « labiles » et se dissolvent rapidement dans le baume au xylol et plus rapidement encore dans l'essence de térébenthine. Après une fixation de huit jours, le nombre des granulations colorées en noir est bien plus considérable, le baume ne les dissout plus, et l'essence de térébenthine ne les fait disparaître qu'après un séjour dans ce dissolvant d'une demi-heure à deux heures ; ce temps de dissolution est encore plus élevé si la fixation a été prolongée quinze jours.

COLSON qui a toujours prolongé la durée de fixation au moins pendant une semaine, a néanmoins vu, à côté d'éléments cellulaires remplis de grains noirs, des cellules claires, vacuolaires, plus spécialement situées dans la zone fasciculée et la zone réticulée ; mais l'auteur s'empresse de dire que ces vésicules ne correspondent point à la graisse labile de BERNARD et BIGART ; elles représentent pour lui le produit ultime de l'élaboration glandulaire sous la forme d'un liquide clair, hyalin qui sera ensuite excrété par la glande. Cet auteur a enfin constaté que le nombre des granulations graisseuses et des vésicules claires augmentait au cours de la grossesse en même temps que les capsules surrénales augmentaient de volume.

MULON a fait depuis longtemps déjà de nombreuses recherches sur l'étude des graisses des capsules surré-

nales et il est arrivé à les différencier par des procédés de coloration différents de ceux que nous avons envisagés jusqu'à présent.

A côté des graisses banales (éthers de la glycérine) que l'acide osmique colore en noir intense, MULON a mis en évidence, dans les différentes zones de la couche corticale, des graisses complexes (gouttelettes lipocholestériques) sous forme de grains homogènes et de grains non homogènes constitués par un noyau biréfringent d'éther de cholestérine plus ou moins pure et d'une coque lipoïdienne indéterminée ; alors que ces enclaves annulaires sont surtout réparties dans la zone spongieuse, les grains homogènes se rencontrent de préférence dans la zone glomérulée et la partie profonde de la fasciculo-réticulée.

Les gouttelettes lipocholestériques sont colorées en bistre par l'acide osmique agissant à 50° pendant un quart d'heure, en rouge vif par le scharlach, en bleu violet par le Nilblau. A côté de ces gouttelettes lipocholestériques il est des pigments gras que le xylol ne dissout pas et qu'on retrouve surtout dans la réticulée. Les pigments et les gouttelettes lipocholestériques ont pour MULON, comme nous l'avons vu, une origine commune : la mitochondrie, elle-même substance lipoprotéique.

Des recherches récentes de WINDAUSS, KAWAMURA, d'ALBRECHT et WELTMANN reprises ensuite par CHAUFFARD, LAROCHE, TROISIER et GRIGAUT ont démontré, grâce au Sudan III et au Nilblau la présence d'éthers de cholestérine dans la substance corticale ; ces lipoïdes ont du reste été retrouvés par ces mêmes auteurs dans

d'autres glandes endocrines et en particulier au niveau du corps jaune, mais ce sont les capsules surrénales qui sont l'organe formateur par excellence de la cholestérine. GRIGAUT a montré en outre qu'au cours d'intoxications légères, le taux de la cholestérine augmentait dans les capsules surrénales et dans le sang. ALBRECHT et WELTMANN ont fait les mêmes constatations au cours de la grossesse, ce qui serait de nature à prouver que la cholestérine sécrétée au sein des cellules passerait telle quelle dans le courant sanguin.

Dans les recherches que nous avons entreprises chez le lapin, nous avons utilisé pour l'étude des graisses les liquides osmiés, et en particulier celui de FLEMMING, en fixant dans ce mélange pendant une durée de six à huit jours, suivant les conseils de COLSON, de minuscules fragments de capsules surrénales, qui intéressaient cependant toutes les couches du cortex et même la substance médullaire.

Malgré les affirmations nettes de ce dernier, cette longue durée de fixation n'a jamais empêché que nos fragments n'abandonnassent, au cours de l'inclusion, une partie de leur graisse aux dissolvants de la paraffine : xylol, sulfure de carbone, chloroforme. La teinte noire que prenaient ces différents dissolvants en est une preuve, et elle était d'autant plus accusée que la durée du séjour dans les liquides était plus longue ; en regardant à l'œil nu des coupes collées sur lame et non encore débarrassées de leur paraffine, il était facile de voir que la périphérie de la coupe était noire intense alors que le centre était gris et la partie interne gris noir ; en les examinant à un faible grossissement après

montage à la glycérine, la zone noire intense que l'on apercevait à l'œil nu n'était autre que la zone glomérulée, la zone grise la fasciculée et la zone gris noir la réticulée; cet examen grossier nous autorise donc à affirmer que les graisses de la substance corticale ont des affinités tinctoriales différentes. En examinant de la même façon un grand nombre de capsules surrénales de lapines à différents stades de la gestation, nous avons pu nous convaincre que la zone externe noire intense diminuait de diamètre au dépens de la zone grise centrale qui, en même temps qu'elle s'étendait, uniformisait cette teinte grise au reste de la préparation, autrement dit que la zone glomérulée se réduisait et que la différenciation par l'acide osmique entre la zone fasciculée et la zone réticulée n'était plus possible. Un examen attentif, avec un grossissement suffisamment fort, nous a permis très facilement de constater que la zone noire intense ou zone glomérulée était bourrée de granulations serrées les unes contre les autres, plus abondantes au niveau des septa conjonctivo-vasculaires qu'autour du noyau, qu'au contraire ces granulations existaient beaucoup plus rarement au niveau de la réticulée et surtout de la fasciculée, et qu'à ce niveau la teinte grise occupait les alvéoles des éléments cellulaires, masquant par endroits le réseau intervalvéolaire (Pl. I, fig. 1).

Ces images sont très instructives et nous renseignent sur les modifications qui se passent au cours de la gestation. Nous avons vu, dans les pages précédentes que plus la période de gestation était avancée, plus les capsules surrénales étaient développées et qu'au

moment de l'accouchement ce développement était en général maximum ; nous avons vu également que cette augmentation de volume était due à une hyperplasie de la zone réticulée et surtout de la zone fasciculée, alors qu'au contraire la glomérulée au lieu de se développer se réduisait de plus en plus et n'était plus marquée à la fin de la grossesse que par dix à douze assises cellulaires ; or, la simple fixation au liquide de FLEMMING nous a montré que la zone grise augmentait de diamètre au fur et à mesure que la période de gestation était plus avancée et que la zone noire périphérique diminuait très sensiblement. Ceci nous autorise à affirmer en outre que l'acide osmique met en évidence deux graisses : l'une qui a les propriétés des graisses ordinaires, des éthers de la glycérine et que l'acide osmique colore en noir ; l'autre qui est certainement plus complexe et qui correspond probablement aux granulations lipo-cholestériques de MULON.

L'étude histologique nous avait appris que la zone glomérulée offrait d'autant plus la disposition alvéolaire propre à la fasciculée que la gestation était plus avancée ; l'étude cytologique nous apprend que, pendant la gestation, les granulations graisseuses diminuent de nombre au profit d'une graisse plus complexe, élaborée au sein de la zone fasciculée. Nous avons donc toutes raisons de supposer que c'est à la zone fasciculée que revient le rôle principal dans l'élaboration glandulaire, que la disposition alvéolaire est la disposition de choix pour la mise en œuvre de cette hyperactivité et qu'enfin les granulations graisseuses de la zone glomérulée ne

sont pas le produit définitif de l'élaboration glandulaire de la substance corticale. Nous ne voulons toutefois pas dire que la fasciculée renferme dans ses mailles le produit ultime de cette élaboration, bien que COLSON ait affirmé que les vésicules claires de la zone fasciculée renfermaient le liquide définitif qui se déversait par l'intermédiaire des espaces intercellulaires dans les capillaires sanguins; c'est peu probable, si on considère d'autres éléments glandulaires dont le produit de sécrétion ne serait dans la cellule qu'à l'état de zymogène et ne se transformerait en produit définitif, c'est-à-dire en zymine qu'en dehors de la cellule.

γ) *Canalicules intracytoplasmiques*

L'existence de canaux intracellulaires au niveau de la substance corticale a été signalée par STILLING chez la grenouille et par LANDAU qui affirme avoir constaté leur communication avec les voies lymphatiques extracellulaires.

GUIEYSSE, nous l'avons vu, signale l'existence de vacuoles mais ne parle pas de canalicules intracellulaires.

FÉLICINE a décrit chez le rat de fins canalicules intracytoplasmiques qu'elle a réussi à remplir d'encre de Chine en poussant l'injection dans les vaisseaux sanguins de la substance corticale.

COLSON a, chez la chauve-souris, par plusieurs méthodes de fixation, retrouvé à l'intérieur des cellules corticales, des canalicules à trajet onduleux, irrégulier, à contenu clair, traversant toutes les régions du proto-

plasme et il oppose cette image à celle que donnent les véritables capillaires sécréteurs intracellulaires dont la distribution est plus régulière, dont le trajet converge vers le pôle d'excrétion ; aussi ne croit-il pas qu'ils puissent intervenir directement dans les phénomènes de l'excrétion glandulaire ; il les rapproche des formations décrites par HOLMGREN sous le nom de *trophosponge*, que l'on rencontre dans tous les éléments cellulaires où les processus de nutrition sont intenses.

DA COSTA ne les considère lui aussi que comme des pseudocanalicules dus à des séries linéaires d'alvéoles et de vacuoles cytoplasmiques.

MULON pense qu'ils peuvent être produits par la fixation.

En utilisant des capsules surrénales recueillies au trentième jour de la gestation et très hypertrophiées puisqu'elles pesaient 1 gr. 05, après une fixation au formol picrique et une simple coloration à l'hémalum-éosine, nous avons pu très facilement nous rendre compte de ces formations que nous avons du reste retrouvées par d'autres procédés de fixation et de coloration (Pl. I, fig. 5).

C'est à la partie tout à fait interne de la fasciculée, au niveau de zones claires très riches en vacuoles que nous avons vu les plus beaux canaux intracellulaires. Une des zones claires, examinée avec un objectif suffisamment fort, montrait à côté des vacuoles, des canalicules plus ou moins longs, les uns parfaitement rectilignes, d'autres coupés obliquement, d'autres circulairement, d'autres enfin ayant la forme d'un losange. Ce qui nous a particulièrement frappé, c'est leur commu-

nication fréquente avec des vacuoles, réalisant ainsi l'aspect de cornues.

La présence en plus grand nombre de ces canalicules dans les zones riches en vacuoles nous permet d'expliquer leur rôle ; ce ne sont pas, comme le fait remarquer DA COSTA, des canalicules du suc, ce ne sont pas non plus des canaux excréteurs, car on comprendrait mal la formation de vacuoles, le liquide d'élaboration venant alors s'éliminer par ses canalicules. Ce sont tout simplement des réservoirs linéaires, au même titre que les vacuoles, et susceptibles de se transformer en vésicules rondes sous la pression du liquide formé ; ce qui le prouve, c'est l'existence de formes intermédiaires, de losanges, qui certainement sont prêts à se transformer en vacuoles arrondies.

Néanmoins, dans certaines cellules, nous avons vu l'existence de petits canaux irréguliers, au nombre de trois ou quatre, convergeant vers un pôle de la cellule ; il est possible qu'ils aient la valeur de véritables canaux excréteurs, malheureusement nous n'avons pas vu leur communication avec les espaces péricellulaires (Pl. I, fig. 5, i_1).

5. *Espaces intercellulaires*

C'est à COLSON que l'on doit la meilleure description de ces formations d'aspect très variable. Cet auteur a tout d'abord mis en évidence, entre deux cellules corticales voisines, l'existence de membranes conjonctives excessivement minces, colorées en bleu par la méthode de MALLORY. Il a décrit en outre, au niveau de la zone

fasciculée et de la zone glomérulée, entre certains éléments cellulaires, des fentes remplies d'un liquide homogène, hyalin, donnant à l'ensemble de ces éléments l'aspect d'un syncytium, alors que, d'autres éléments immédiatement voisins conservaient leur membrane cellulaire normale; et, COLSON insiste sur cette particularité qu'au stade d'hyperactivité propre à la grossesse, ces fentes s'élargissent, deviennent de véritables espaces intercellulaires remplis d'un liquide hyalin, incolore et empiétant sur le protoplasme voisin qui se liquéfie, s'efface devant elles.

Les préparations qui nous ont servi à l'étude des canalicules intracellulaires nous ont également renseigné sur l'existence dans les mêmes zones, des fentes intercellulaires décrites par COLSON. Nous sommes tout à fait d'accord avec cet auteur, et c'est pendant la gestation que ces formations apparaissent le plus nettement.

En examinant attentivement une des zones claires de la fasciculo-réticulée, on y voit de véritables masses syncytiales, multinucléées, remplies de vacuoles, et à la périphérie de ces agglomérations, un réseau vasculo-conjonctif d'où semblent partir quelques lignes sombres, dessinées en bleu par l'hémalum : ce sont les membranes cellulaires; mais ces lignes s'interrompent brusquement et se continuent par des espaces clairs dans lesquels s'ouvrent les mailles du réseau cytoplasmique; ces fentes deviennent par endroits de véritables espaces et sont susceptibles de donner naissance à des vacuoles; autrement dit, la différenciation entre les canalicules intracellulaires que nous avons signalés

précédemment et les espaces intercellulaires est impossible et ces formations sont en rapport avec la *quantité* du produit que sécrète cette zone; il s'agit d'une véritable plasmolyse, manifestation de l'activité sécrétoire.

b) *Le noyau*

En faisant l'étude histologique des capsules surrénales, nous avons vu qu'au cours de la gestation, le noyau augmentait de volume dans toutes les zones de la substance corticale, en particulier au niveau de la zone fasciculée où les processus d'élaboration semblent être le plus activement poussés. Nous avons signalé, en effet, dans la zone fasciculo-réticulée, des diamètres nucléaires de 7 à 8 μ . Ces modifications sont bien de nature à prouver que le noyau ne reste pas indifférent à ce qui se passe dans le cytoplasme.

En outre, le noyau change fréquemment de forme et c'est au niveau de la zone glomérulaire que ces changements sont le plus manifestes. La bilobation nucléaire qui est si fréquente, n'a vraisemblablement pas un rôle régénératif; son but plus probable est d'augmenter la surface des échanges nucléo cytoplasmiques et par suite la suractivité des processus sécrétoires.

Ce que cette zone glomérulée présente encore de particulier, et DA COSTA, MULON l'ont remarqué avant nous, c'est la disposition péri-nucléaire des mitochondries que l'on ne voit aussi marquée dans aucune autre zone. Cette disposition a été interprétée comme liée à l'activité sécrétoire, et nous souscrivons volontiers à cette opinion des histologistes qui expliquent ce rappro-

chement si caractéristique par la transmission du noyau aux mitochondries de substances actives qui leur communiquent leur basophilie ; autrement dit, comme le remarque PRENANT, ces mitochondries seraient « le protoplasme sensibilisé par le noyau ». Cette opinion a du reste été poussée plus loin et certains histologistes ne voient dans les mitochondries que des fragments nucléaires.

La « variation de chromaticité » est une preuve de plus de la participation du noyau à l'activité cytoplasmique ; certains noyaux des cellules corticales sont colorés d'une façon intensive par l'hémalum comme s'ils étaient remplis de chromatine ; d'autres, au contraire ont une coloration pâle et présentent seulement quelques grains colorés par l'hémalum. Si on emploie la méthode d'HEIDENHAIN on voit mieux encore ces différences ; certains noyaux sont complètement noirs même après différenciation prolongée dans l'alun de fer ; d'autres par contre sont complètement incolores et il est possible d'observer tous les intermédiaires entre ces deux extrêmes.

La coloration de BENDA par la safranine et le vert lumière nous a donné des résultats plus intéressants encore sur des capsules surrénales qui provenaient d'une lapine sacrifiée au 22^e jour de la gestation, c'est-à-dire en pleine activité physiologique ; certains noyaux renfermaient des grains de chromatine sur lesquels la safranine s'était fixée ; d'autres montraient des grains de chromatine colorés par le vert lumière ; dans un cas comme dans l'autre, le réseau de linine avait été imprégné par le vert lumière ; nous avons enfin remar-

qué qu'au niveau de certaines cellules dont les grains nucléaires avaient retenu la safranine, le cytoplasme avait pris une teinte rouge, comme si la substance nucléaire colorée par la safranine avait diffusé à l'intérieur de la cellule.

Ces variations de chromaticité ont été signalées par un grand nombre d'histologistes dans les cellules glandulaires actives : DA COSTA, en particulier, les a vues très nettement dans les capsules surrénales d'une femelle de cobaye gestante et a rapproché les images que lui a donnée la double coloration de BENDA avec celles obtenues par WIESEL et SOULIÉ à l'aide du *bleu polychrome* d'UNNA.

P. et M. BOUIN, dans l'étude du développement de la *cellule mère du sac embryonnaire des Liliacées* ont donné de ces variations de chromaticité une interprétation qui mérite d'être citée : « Quand les filaments ergastoplasmiques, disent ces auteurs, s'individualisent et se séparent dans le cytoplasme, la substance safraninophile du noyau diminue d'importance ; quand ces mêmes filaments se disposent autour du noyau et accroissent leur diamètre, le noyau, après la coloration de BENDA prend le vert lumière, quand enfin ces filaments ergastoplasmiques se transforment en corpuscules paranucléaires et perdent leur affinité pour la safranine, la substance chromatique, safraninophile du noyau réapparaît sous forme de granulations qui se disposent sur la charpente nucléaire. »

Si cette description est vraie pour les cellules glandulaires et en particulier pour les cellules corticales des capsules surrénales, l'acidophilie du noyau serait en

rapport avec l'apparition de l'appareil mitochondrial, en d'autres termes elles seraient symptomatique du travail fondamental de la cellule corticale.

c) Conception cytologique du fonctionnement normal des cellules corticales et de l'hyperfonctionnement gravidique.

Si tous les biologistes sont d'accord sur les modifications structurales profondes que subit la cellule corticale et sur l'activité spéciale qu'elle manifeste au cours de la gestation, l'accord est loin d'être fait sur le mode de fonctionnement de l'ensemble des cellules corticales. Ce désaccord s'explique très bien quand on se représente la complexité des produits élaborés au sein des cellules ; en effet si la cytologie de ces éléments a été poussée à fond, l'histochimie des produits qu'ils sécrètent est à peine ébauchée, malgré les recherches intéressantes d'un grand nombre de chimistes biologistes. Mais il est encore une raison d'ordre plus général qui intéresse les cellules corticales en tant que cellules glandulaires, c'est la suivante : les phases successives du phénomène de la sécrétion ne nous sont pas encore connues ; nous ne disposons pour reconstituer le processus sécrétoire dans sa continuité que de faits épars entre lesquels nous pouvons supposer, mais non affirmer un lien génétique.

Bref l'incertitude dans laquelle nous sommes relativement à la composition des produits élaborés au sein des cellules corticales d'une part, au mécanisme de la sécrétion glandulaire en général d'autre part, expli-

que largement les divergences d'opinions qui ont été émises, concernant le fonctionnement de la substance corticale.

GUEYSSE est le premier qui dans sa thèse ait fourni quelques formules, assez vagues du reste, relatives au fonctionnement de la substance corticale en particulier au cours de la gestation. Il divise, nous l'avons vu, la substance corticale en 4 zones distinctes : la zone glomérulée, la zone spongieuse, la zone fasciculée, la zone reticulée. La zone glomérulée ne lui apparaît pas comme ayant un rôle bien défini, la spongieuse produit un liquide aqueux qui s'étend jusqu'à la partie externe de la couche fasciculée lorsque la sécrétion est active, la zone fasciculée renferme des corps sidérophiles en quantité d'autant plus grande que l'hyperactivité du cortex est plus prononcée, enfin la zone reticulée fabrique du pigment et des grains zymogènes déversés tels quels dans les vaisseaux.

« Le produit complet de la sécrétion de la substance corticale est l'ensemble des produits de ces différentes couches et se rend dans les énormes sinus de la moelle. Cette activité sécrétoire est faible chez le cobaye mâle, plus grande chez la femelle et très énergique chez la femelle pleine ; elle semble augmenter jusque vers le milieu de la gestation, puis reste stationnaire jusqu'à l'époque de la mise bas et rétrograde ensuite très lentement ».

Il résulte donc des conclusions de GUEYSSE que la différenciation du cortex en quatre zones n'est pas purement morphologique, mais qu'elle a une réelle valeur fonctionnelle et qu'en outre cette différenciation

se maintient au cours de l'hyperactivité propre à la gestation.

BERNARD et BIGART ont compris d'une façon différente le mode d'activité de la substance corticale ; il ont admis un double processus dont le point de départ serait la zone moyenne ou zone fasciculée, celle-ci serait la zone proliférative ou indifférente.

Dans un premier processus qui gagne la périphérie, la cellule indifférente se charge d'abord dans sa couche périphérique de « *graisse indélébile* » qui se transforme ensuite en « *graisse labile* » ; celle-ci envahit l'élément cellulaire tout entier qui se transforme de la sorte en un spongiocyte dont les mailles sont remplies d'une graisse phosphorée, une lécithine ; la couche spongieuse est la couche lécithinogène.

Dans un deuxième processus qui gagne le centre de la glande, la cellule fasciculée se charge peu à peu d'enclaves qui se pigmentent et devient finalement la cellule à pigment de la zone réticulée. Cette double évolution se passe normalement dans la substance corticale : au cours de l'hyperfonctionnement qu'ont réalisé artificiellement BERNARD et BIGART et qu'ils ont appelé *hyperépiphrie*, cette évolution ne change pas, elle n'est qu'exagérée, la quantité de lécithine et de pigment étant considérablement augmentée.

Nous avons suffisamment insisté dans l'historique sur la conception que CIACCIO se faisait relativement à l'hyperfonctionnement gravidique des capsules surrénales, hyperfonctionnement qui se traduit par l'apparition au sein de la zone fasciculée d'une sécrétion lipodienne

intense et au sein de la zone réticulée d'une surcharge pigmentaire.

MARASSINI et CIULLA ont confirmé cette interprétation de CIACCIO.

MULON n'a pas envisagé d'une façon spéciale l'hyperactivité gravidique ; il a néanmoins étudié sous toutes leurs formes, les manifestations du travail cellulaire dont il attribue la plus grande part aux mitochondries ; ses recherches ont été trop particulièrement fouillées, surtout dans ces derniers temps, pour que nous n'y consacrons pas quelques lignes. Il assigne à la zone glomérulaire la valeur d'une zone germinative, et il invoque en faveur de cette conception, la fréquence des figures de division directe, d'amitoses, le nombre très élevé des noyaux dans cette assise, et en outre l'opinion semblable de GOTTSCHAU, SOULIÉ, CANALIS, NICOLAS et BONNAMOUR ; ce rôle germinatif de la zone glomérulaire assure la régénération des assises cellulaires centrales, qui sont les zones véritablement fonctionnelles, où l'activité sécrétoire est le plus manifeste. Cette activité se traduit par une élaboration de substances lipo-cholestériques sous forme de granulations solubles dans le xylol (graisse labile de BERNARD et BIGART), caractéristiques de la zone spongieuse, de pigments gras non solubles et de pigments non adipeux caractéristiques de la zone réticulée.

Ce sont, dit MULON, les mitochondries qui se chargent de cette double élaboration : ces mitochondries, substance lipo-protéique, se transforment en grains lipo-cholestériques d'une part, en pigment d'autre part.

Ce rôle pigmentogénétique de la mitochondrie peut

s'accomplir de deux façons différentes : ou bien purement et simplement par la transformation directe de la mitochondrie en pigment, ou bien par l'intermédiaire des grains lip-ocholestériques.

Cette conception n'est pas hypothétique, mais réelle et MULON a assisté à la genèse au sein de la réticulée, d'enclaves pigmentaires qui perdaient leur colorabilité par le scharlach et l'acide osmique (colorants des graisses) au fur et à mesure qu'elles acquéraient leur taille définitive et qui résistaient, arrivées à leur dimension normale, à l'action dissolvante du xylol. Elles avaient perdu tout pouvoir colorant par le sudan, l'acide osmique, le scharlach. Quant à la graisse banale (graisse indélébile de BERNARD et BIGART) elle ne joue pour MULON que le rôle de réserve et les mitochondries ne participent pas à son élaboration.

DA COSTA met en doute le rôle germinatif de la zone glomérulée et se rallie à l'opinion de WIESEL, de BERNARD et de BIGART, qui ont soutenu la genèse de la zone glomérulée et de la zone réticulée aux dépens de la zone fasciculée : il apporta de nouvelles précisions à l'appui de sa théorie, basées sur l'examen de capsules surrénales embryonnaires.

Il conteste de plus une valeur fonctionnelle spéciale à chaque zone du cortex et il explique cette manière de voir, par les différences que l'on constate d'une espèce animale à l'autre entre les caractères histologiques des mêmes zones. La cellule corticale, affirme-t-il, manifeste son activité par l'élaboration en premier lieu de granulations mitochondriales qui en second lieu se transforment « soit en pigment, soit en graisse », mais

il est possible aussi que les mitochondries ne subissent ni l'une, ni l'autre de ces transformations et réalisent un appareil cellulaire permanent, immuable. Et cet auteur ajoute que l'élaboration du pigment qu'on ne rencontre que chez certains animaux est trop spéciale pour être considérée comme une manifestation d'une suractivité cellulaire, elle semble marquer plutôt une métamorphose dégénérative de la zone réticulée. La surcharge en graisse est la seule modalité visible de l'hyperfonctionnement cortico-surrénal.

COLSON a longuement étudié la fonction glandulaire des cellules corticales chez des chauve-souris sacrifiées au repos sexuel et aux diverses périodes de la gestation : grâce à des fixateurs osmiés, il a montré l'existence de deux variétés de cellules, les unes farcies de granulations graisseuses et fortement colorées en noir, abondantes surtout dans la zone moyenne, les autres moins nombreuses, constituées uniquement de vésicules claires, incolores. Ces granulations, ces vésicules augmentent considérablement au cours de la grossesse. En même temps que la fasciculée et la réticulée s'hypercentrophient et perdent tout caractère distinctif, la zone glomérulée au contraire se réduit de plus en plus et disparaît complètement à l'époque de l'accouchement.

COLSON précise l'origine et la destinée de ces formations ; les granulations graisseuses résultent de la transformation de mitochondries, et l'auteur apporte deux preuves à l'appui de ces faits, en premier lieu, l'absence, ou tout au moins la diminution notable des mitochondries dans les cellules complètement bourrées de granulations graisseuses, en second lieu, l'existence de

mitochondries volumineuses à parois colorables en bleu par l'hématoxyline et à contenu vésiculeux, clair, incolore, parce que dissous par l'essence de térébenthine, un dissolvant des graisses. Quant à ces granulations graisseuses, elles ne représentent point le produit de sécrétion définitif ; elles n'ont qu'une existence transitoire et deviennent les vésicules claires, homogènes, incolores, après l'action de l'acide osmique ; ce sont ces vésicules qui représentent le produit ultime dont l'excrétion se fera « non pas dans une lumière glandulaire proprement dite, mais dans les espaces intercellulaires » et l'hypertrophie si considérable de la substance corticale à la période de gestation est surtout provoquée par une accumulation de ce produit ultime et non par l'augmentation des granulations graisseuses.

En résumé, tous ces biologistes reconnaissent à la substance corticale des capsules surrénales une valeur glandulaire, capable de s'exalter dans certaines conditions, en particulier au cours de la gestation. En face de cette conception universellement admise, il s'est élevé une opinion tout à fait contraire, relative au fonctionnement des cellules corticales : celles-ci, au lieu de déverser dans le sang où la lymphe le produit de leur sécrétion, retireraient des milieux intérieurs, certains produits qu'elles annihileraient ; ces idées ont été émises en particulier par BONNAMOUR et LYDIA FELICINE. Celui-là ne croit pas à l'évacuation d'un produit de sécrétion : les toxines circulant dans le sang, pénètrent à travers l'endothélium dans les espaces intercellulaires et de là dans le cytoplasme et se fixent

sur les gouttelettes graisseuses qui les neutralisent. Seule la zone réticulée a une activité sécrétoire qu'elle doit à la présence de formations ergastoplasmiques.

LYDIA FELICINE a adopté cette manière de voir et a décrit dans les espaces intercellulaires l'existence de capillaires, dont la paroi endothéliale offre des solutions de continuité ; c'est par ces orifices que le plasma sanguin peut déposer à l'intérieur des cellules corticales les produits nuisibles qu'il contient, et l'auteur a réalisé artificiellement ce mécanisme en injectant par l'encre de chine les capillaires et les espaces péri- et intercellulaires.

Ce rôle de cellule rénale qu'ont voulu faire jouer BONAMOUR, FELICINE aux cellules corticales est en opposition avec ce que l'on sait sur la cytologie de ces éléments.

Telles sont les deux conceptions tout à fait opposées relatives au fonctionnement cytologique des capsules surrénales.

Les recherches que nous avons entreprises sur des lapines vierges au repos sexuel complet et sur des lapines gestantes, nous ont permis de préciser certains points concernant le fonctionnement normal et l'hyperfonctionnement gravidique des cellules corticales.

Nous avons suffisamment insisté au cours de l'étude histologique, pour n'avoir pas à y revenir longuement, sur l'inégalité de proportion des trois zones corticales aux différentes étapes de l'activité génitale, nous n'en retiendrons que les détails essentiels suivants :

Au repos sexuel complet, les trois zones de la substance corticale sont de dimensions à peu près égales,

la glomérulée étant toutefois plus développée que la fasciculée et plus encore que la réticulée.

Au cours de la gestation, ces proportions changent au fur et à mesure que la grossesse évolue et que par conséquent la substance corticale augmente d'étendue : la fasciculée se développe beaucoup, la réticulée elle aussi s'hypertrophie mais moins toutefois que la zone moyenne ; la glomérulée par contre se réduit de telle sorte qu'à la fin de la gestation quand l'hypertrophie corticale a atteint son maximum, elle n'existe pour ainsi dire plus et la fasciculée a envahi les trois quarts de l'écorce.

Comment s'explique cette hypertrophie si considérable de la substance corticale au cours de la grossesse ? Relève-t-elle de l'augmentation de nombre des cellules ou bien de l'augmentation de volume de ces mêmes cellules ou bien encore de ces deux processus combinés ?

Le premier point qui nous a particulièrement frappé, et sur lequel nous insisterons, est la rareté des figures de division, soit directe, soit indirecte, au cours de l'évolution de la grossesse. Nous avons signalé quelques mitoses au niveau de la couche glomérulée, surtout pendant la première moitié de la gestation ; nous n'avons observé ni mitose, ni amitose au niveau de la fasciculée ; seule la réticulée dans sa partie tout à fait interne qui avoisine la substance médullaire, nous a révélé l'existence de mitoses, en particulier, à la fin de la grossesse.

L'augmentation de volume des capsules surrénales de lapines gravides, relève donc surtout d'une hyper-

plasie des éléments préexistants et nous avons signalé précédemment que cette hyperplasie s'accroissait en même temps que l'évolution de la gestation, et qu'elle intéressait les cellules des trois zones, mais surtout celles de la zone moyenne qui arrivaient à mesurer 25 à 30 μ alors qu'à la période de repos sexuel, elles ne mesuraient pas plus de 12 à 14 μ .

Cette rareté des figures de division doit-elle nous surprendre ? Non, car nous savons, et PRENANT a insisté sur cette particularité, au point de l'ériger en loi, qu'une cellule qui travaille, qui sécrète, ne se divise pas : or, nous avons constaté que la cellule où l'activité productrice était poussée le plus loin, la cellule fasciculée, ne présentait jamais de figures de division.

L'existence des figures de division indirecte que nous avons signalée dans la couche profonde de la zone réticulée, surtout à la fin de la gestation et que KOLNER a vu lui aussi dans la fasciculée chez le cobaye deux jours avant la mise-bas, à un point tel qu'il signale jusqu'à 180 mitoses sur une préparation, peut s'interpréter de la façon suivante : au moment de l'accouchement, le rôle actif des cellules corticales est terminé ; ou elles ont accumulé leur produit de sécrétion, ou elles l'ont déjà expulsé dans la circulation sanguine ou lymphatique ; ce sont en somme des cellules à l'état de repos glandulaire et il est tout à fait rationnel qu'à ce stade l'activité cinétique du noyau se déploie à nouveau.

Un deuxième point qui nous paraît également intéressant à interpréter est le développement énorme de

la fasciculée au cours de la gestation. Comment et pourquoi se fait cette hypertrophie ? Elle reconnaît un double mécanisme.

Le premier facteur qui du reste ne lui est pas spécial est une hyperplasie des éléments préexistants, dont le volume, nous l'avons vu, peut être doublé et parfois triplé.

En deuxième lieu, cette augmentation de volume se fait encore aux dépens des zones avoisinantes, en particulier de la zone glomérulée, qui se réduit au point de disparaître presque complètement, mais aussi de la réticulée qui bien qu'hypertrophiée est moins développée, toutes choses égales d'ailleurs, au 30^e jour de la gestation qu'au 20^e jour par exemple.

Cette constatation est intéressante, car elle nous montre que normalement, la cellule vraiment sécrétrice qui élabore sinon le produit ultime, tout au moins le stade immédiatement précédent, est la cellule fasciculée, et qu'au cours de la gestation, l'activité sécrétoire étant plus grande aussi, la cellule fasciculée ne suffit plus à sa tâche ; elle a besoin de la coopération des cellules avoisinantes qui pour la seconder prennent les mêmes caractères structuraux qu'elle.

Si donc la glomérulée et la réticulée ne participent point à l'élaboration du produit définitif d'excrétion, les granulations graisseuses que l'acide osmique y met en évidence sous forme de boules noires insolubles dans le xylol, ne sont donc pas le terme ultime de la sécrétion corticale. Ils ne sont qu'une étape dans la formation du produit définitif que sécrétera la fasci-

culée, (lécithine de BERNARD de BIGART, éthers de cholestérine de MULON, vésicules claires de COLSON).

A la phase de repos de la glande surrénale ces granulations graisseuses sont abondamment réparties dans le zone réticulée et surtout dans la zone glomérulée si développée à ce stade.

A la phase d'hyperactivité propre à la grossesse ces granulations diminuent de nombre, et ne se voient plus guère qu'à la limite tout à fait externe de la zone glomérulée, elle-même très réduite à ce stade ; leur disparition s'explique aisément, au fur et à mesure qu'elles se forment, au lieu de se déposer et de constituer des réserves au sein de la glomérulée, elles disparaissent au profit du produit que sécrète la zone fasciculée, produit peut-être ultime, destiné à être lancé dans la circulation.

D. — Conclusions

En somme, si nous nous demandons par quelles modifications se traduit chez la lapine, l'hyperfonctionnement gravidique des capsules surrénales nous pouvons répondre de la façon suivante :

1° *L'examen macroscopique* révèle une augmentation de volume et de poids très nette des capsules surrénales.

2° *L'examen histologique* permet de constater que seule la substance corticale participe à cette hypertrophie, sans que la substance médullaire soit modifiée. A ce développement du cortex, prend part presque exclu-

sivement la *zone moyenne* ou *zone fasciculée* dont l'extension se fait par un double mécanisme :

a) Par une hyperplasie de ses éléments préexistants.

b) Aux dépens des zones contiguës et en particulier de la *zone glomérulée* qui se réduit au point de disparaître presque complètement à la fin de la gestation.

3° *L'examen cytologique* rend facilement compte des modifications importantes que subissent le cytoplasme et le noyau des cellules corticales et qui aboutissent finalement à l'hyperpersécrétion au niveau de la *zone fasciculée* d'un produit complexe, vraisemblablement constitué par des éthers de la cholestérine.

DEUXIÈME PARTIE

Le déterminisme de l'hypertrophie gravidique des capsules surrénales

Si les biologistes ont analysé longuement les modifications structurales que la grossesse imprime aux capsules surrénales, et pénétré dans l'intimité de la cellule corticale grâce aux techniques cytologiques les plus fines, ils ne se sont, par contre, pas attachés d'une façon spéciale à rechercher les causes de ces modifications. Ils ont, avant tout, fait œuvre de morphologistes mais n'ont pas approfondi l'étude hystophysiologique de ces glandes dans la gestation ; admettant sans conteste l'existence d'une fonction antitoxique reconnue depuis longtemps aux capsules surrénales, ils en ont fait le facteur unique susceptible de déterminer l'hypertrophie gravidique de ces glandes.

Cependant, rien ne prouve que cet hyperfonctionnement soit dû à l'exaltation de la fonction antitoxique, et à plus forte raison que ce facteur soit seul en cause. Une étude expérimentale portant sur les principales

causes des modifications surrénaliennes dans la gestation n'a jamais été entreprise; c'est cette étude que nous avons tentée et dont nous exposerons les résultats dans la deuxième partie de notre travail. Nous envisagerons dans cette deuxième partie l'ensemble des facteurs susceptibles de provoquer l'hypertrophie gravidique des capsules surrénales, donnant dans un premier chapitre un aperçu historique de cette question, insistant plus longuement dans un deuxième sur nos observations personnelles et dans un troisième nous mettrons en parallèle les idées admises par les biologistes et celles qu'éveillent les résultats de nos recherches.

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

Nous donnerons tout d'abord un résumé des travaux qui ont établi l'existence d'une fonction antitoxique des capsules surrénales à l'état normal et nous verrons ensuite de quelle façon les différents auteurs ont expliqué par elle l'hyperfonctionnement gravidique de ces glandes.

A. — La fonction antitoxique des capsules surrénales

C'est en 1856 que BROWN-SEQUARD démontra le premier les effets mortels de la destruction expérimentale de ces organes et signala la toxicité du sang des animaux décapsulés.

Longtemps après, STILLING constata que l'ablation unilatérale permettait une survie très longue et déterminait l'hypertrophie de la glande respectée.

Dans une série de recherches importantes ABELOUS et

LANGLOIS, confirmés par ALBANÈSE établirent que la mort après la destruction double de ces glandes était le résultat d'une intoxication par des poisons d'origine musculaire, analogues au curare, que normalement les capsules surrénales neutralisent ou détruisent. LANGLOIS le démontra chez le chien, le cobaye, le lapin et put en injectant à la grenouille le sang d'animaux décapsulés, déterminer des phénomènes analogues à ceux de la curarisation : paralysie du train postérieur et des muscles respirateurs.

GOURFIN et BONNET confirmèrent les résultats de LANGLOIS et établirent la diminution de la résistance à la fatigue des animaux décapsulés.

PETTIT après capsulectomie unilatérale étudia la glande laissée en place et constata, à l'aspect macroscopique, une augmentation de volume et, à l'examen histologique, une vaso-dilatation intense ainsi qu'une hyperplasie corticale très nette.

LUCEBELLI remarqua, outre cette vaso-dilatation et cette hyperplasie, la présence de nombreuses granulations basophiles dans le protoplasma et des divisions kariocinétiques nombreuses.

Les expériences d'OPPENHEIM vinrent à l'appui de celles de LANGLOIS et établirent que l'augmentation de toxicité de l'extrait musculaire des animaux décapsulés impliquait l'affirmation suivante :

« La glande surrénale possède une fonction antitoxique importante vis-à-vis des poisons de l'organisme et vraisemblablement des poisons produits durant le travail musculaire. »

BERNARD et BIGART étudièrent la structure des glandes

chez des animaux surmenés ou faradisés et constatèrent que la graisse de la zone fasciculée augmentait.

BARDIER et BONNE poursuivirent les mêmes recherches et conclurent à l'hypervacuolisation de la couche spongieuse et de la couche fasciculée. Ils firent en outre cette remarque importante que la substance médullaire ne prend aucune part à la neutralisation des substances toxiques.

D'autres travaux démontrèrent qu'à côté de ce rôle de défense contre les phénomènes d'auto-intoxication, la glande surrénale a encore pour fonction de lutter contre les poisons introduits anormalement dans l'organisme.

Les recherches d'ALBANÈSE portèrent sur la neurine, celles d'ABELOUS et de LANGLOIS sur l'atropine, la strychnine, le curare, celles de CHARRIN et LANGLOIS sur la nicotine ; PETTIT constata que sous l'influence de la pilocarpine et du curare, la capsule surrénale de l'anguille présentait des modifications comparables à celles de l'hypertrophie compensatrice ; prolifération cellulaire et augmentation de volume des éléments sécrétants, cytoplasme granuleux renfermant un gros noyau avec nucléole hyperchromatique.

GUIEYSSE en injectant de la pilocarpine à un cobaye qu'il sacrifiait peu de temps après, remarqua les détails suivants : les capsules surrénales étaient hypertrophiées, la zone glomérulée était congestionnée et renfermait des boules graisseuses, la fasciculée présentait de nombreux corps sidérophiles et des vacuoles très marquées, le pigment abondait dans la réticulée. Quant

à la substance médullaire, elle n'était nullement modifiée.

ROUX et YERSIN, CHARRIN et LANGLOIS, OPPENHEIM et LOEPER par des infections expérimentales (diphthéries, streptococcie) ou des intoxications expérimentales (arsenic, plomb, phosphore) purent reproduire au niveau des capsules surrénales grâce à des doses faibles et prolongées, tous les signes d'une hyperactivité sécrétoire.

Plus récemment NICOLAS et BONNAMOUR, MOSCHINI, DA COSTA démontrèrent de leur côté l'existence de nombreuses mitoses dans les surrénales d'animaux rabiques (lapin, cobaye).

En résumé les expériences multiples de ces différents auteurs prouvent :

1°) Que la substance corticale neutralise non seulement les poisons endogènes engendrés dans l'organisme, mais encore les toxines étrangères à cet organisme et introduites par infection ou intoxication.

2°) Qu'elle réagit à ces toxines par une suractivité évidente : hypervascularisation, figures de division, augmentation de l'ergastoplasma, hyperproduction de graisses ; or, ce sont précisément les modifications histologiques qu'engendre la gestation.

Comme d'autre part il est bien certain que cet état physiologique est une source nouvelle d'échanges chimiques intenses dans l'organisme maternel et par conséquent de produits de déchets (les recherches de VAN DER VELDE ont montré que chez la lapine gestante les urines et le sang étaient plus toxiques que normale-

ment), il était logique de penser que l'hypertrophie gravidique des capsules surrénales était sous la dépendance de leur fonction antitoxique.

Il nous reste à voir comment les différents histologistes ont envisagé les manifestations de cette fonction au cours de la gestation.

B. — La fonction antitoxique,
facteur de l'hypertrophie gravidique

GUIEYSSE est convaincu de l'importance de ce rôle et il ajoute dans sa thèse, à une conclusion d'ABELOUS ainsi conçue « les capsules surrénales auraient donc
« pour fonction de neutraliser ou de détruire les substances toxiques élaborées au cours des échanges chimiques et spécialement au cours du travail des muscles », la proposition suivante : « le produit de sécrétion est versé dans le sang en plus grande quantité pendant la gestation, il est donc probable qu'il doit neutraliser une plus grande quantité de substance toxique ».

DELAMARE lui aussi a adopté les mêmes conclusions. « Etant donné, dit-il, les fonctions antitoxiques de l'organisme, il est logique de penser que cette glande s'hypertrophie dans la gestation, puisque dans cet état les poisons de l'organisme augmentent d'une façon incontestable.

CIULLA, CHIRIÉ, CIACCIO, DA COSTA, COLSON, ont admis la proposition de GUIEYSSE à savoir : l'excrétion en plus grande quantité au moment de la gestation

d'un produit d'élaboration, normalement antitoxique.

BONNAMOUR et FÉLICINE ont compris autrement le rôle antitoxique de la capsule surrénale : ils n'admettent point l'excrétion au sein du parenchyme cortical d'un produit de sécrétion, mais au contraire l'absorption dans ce parenchyme de poisons circulant dans le sang et pénétrant, par les ouvertures endothéliales dont nous avons parlé précédemment, à l'intérieur des espaces intercellulaires et de là dans le cytoplasme de la cellule ; autrement dit les cellules corticales élimineraient du sang un produit toxique et ce seraient, dit BONNAMOUR, les granulations graisseuses qui fixeraient sur elles ce produit, jouant ainsi vis-à-vis du milieu sanguin un rôle épurateur.

COLSON a bien saisi la faiblesse de cette conception purement hypothétique, et il écrit dans son travail, les lignes suivantes : « Si la thèse de BONNAMOUR et de FÉLICINE était fondée, il faudrait que le nombre et le volume des granulations graisseuses augmentent considérablement dans toutes les cellules corticales au moment de la gestation ». Or ceci est contraire aux observations microscopiques.

S'il est vrai que la quantité totale de graisse augmente à cette période, à cause de l'hypertrophie considérable de la substance corticale, plusieurs cellules isolées, considérées à part, quoique hypertrophiées, renferment beaucoup moins de granulations de cette nature que d'autres moins actives, envisagées chez des animaux au repos sexuel et COLSON ajoute que l'hypertrophie reconnaît comme cause l'accumulation du produit définitif d'excrétion.

Des recherches plus récentes encore, de CHAUFFARD, GRIGAUT, LAROCHE, D'ALBRECHT et WELTMANN donnent tort également aux idées de BONNAMOUR et FÉLICINE. Ces auteurs ont en effet montré que les éthers de cholestérine, vraisemblablement produit définitif d'excrétion, passaient en plus grande abondance dans la circulation sanguine au moment de la grossesse ; or des recherches antérieures de ces mêmes auteurs, corroborées par celles de LEMOINE et GÉRARD ont établi que l'hypercholestérinémie révélait un certain degré d'intoxication de l'organisme.

Il résulte de tout ce qui précède que ce qui engendre les modifications de la glande surrénale au cours de la gestation, c'est l'apparition au sein de l'organisme maternel d'une nouvelle source de toxines ; or cette source est évidemment le produit de conception ; autrement dit le fœtus est le seul facteur qui ait été jusqu'à présent envisagé comme susceptible de déterminer l'hypertrophie gravidique des capsules surrénales.

En réalité, cette question doit être envisagée d'une tout autre façon, c'est du moins sous un aspect différent qu'elle nous est apparue. Nous nous sommes demandé *quels sont au cours de la gestation les facteurs nouveaux qui apparaissent dans l'organisme maternel et qui sont susceptibles de provoquer l'hypertrophie surrénalienne.*

Il est facile de répondre au premier point de cette question ; le fœtus n'est pas le seul facteur nouveau dont la grossesse provoque l'apparition ; cet état physiologique entraîne dans la sphère génitale des modifications profondes qui retentissent et sur l'ovaire et sur

l'utérus ; dans l'ovaire apparaît une glande à sécrétion interne, le *corps jaune* dont les fonctions ont été établies par d'intéressantes recherches ; dans l'utérus apparaît un syncytium nourricier, le *placenta* destiné à faciliter les échanges entre la mère et le fœtus.

Ces deux formations nouvelles sont susceptibles, au même titre que le fœtus, d'influencer les changements que subissent les capsules surrénales et c'est sur cette action possible de ces trois facteurs, qu'ont porté nos recherches dont nous exposerons les résultats dans le chapitre II.

Les relations de la sphère génitale avec les capsules surrénales ont déjà été étudiées par un certain nombre d'auteurs : STILLING, WIESEL, CIACCIO, et plus récemment MARCHAND, BULLOC et SEQUEIRA, FEODOSSIEW, SCHENK, RAINERI, BLAIR BELL, KOLDE, MULON, KOLNER, mais un petit nombre de ces recherches seulement se rapportent à la question que nous avons essayé de traiter; nous aurons l'occasion dans le chapitre suivant de les discuter.

CHAPITRE II

RECHERCHES PERSONNELLES

Comme nous l'avons dit dans la première partie de ce travail, nous avons utilisé exclusivement comme animaux d'étude, des lapines jeunes, vierges et saines.

Nous rappellerons dès maintenant très brièvement pour y revenir plus longuement dans la suite, les caractères essentiels de la gestation chez la lapine.

1) Quelques heures après le coït fécondant les follicules de de Graaf se rompent et donnent naissance à des *Corps jaunes gestatifs* qui se développent pendant une période de 7 à 8 jours, atteignent ensuite leur période d'état qui prend fin le 14^e jour, et régressent enfin très lentement.

2) *L'œuf fécondé* chemine dans la trompe jusqu'au 3^e jour qui suit l'accouplement, gagne ensuite l'utérus et s'y fixe au 8^e jour, c'est donc à ce moment qu'apparaît le *placenta*.

3) *L'œuf fixé* se développe dans l'utérus jusqu'au

30^e, parfois jusqu'au 31^e jour, date à laquelle le fœtus est expulsé.

Est-il possible d'analyser la valeur respective de chacun de ces trois facteurs que la gestation fait apparaître ? Oui, si l'on a soin de l'étudier dans deux phases bien distinctes de cette gestation.

1) *Une première phase qui commence le jour même de la fécondation et s'étend jusqu'au jour où l'œuf fécondé se fixe dans l'utérus (8^e jour).*

2) *Une deuxième phase, qui s'étend de l'époque exacte de la fixation de l'œuf jusqu'au jour où cet œuf est expulsé de l'utérus (30^e ou 31^e jour après le coït fécondant).*

Dans la première phase, les facteurs nouveaux qui apparaissent sont au nombre de deux : 1^o le *corps jaune* ; 2^o l'*œuf*

Dans la deuxième phase, l'œuf étant fixé, une formation nouvelle, le placenta, prend naissance, ce qui porte à trois le nombre des facteurs : 1^o le *corps jaune* ; 2^o le *placenta* ; 3^o l'*œuf fixé*.

Nous allons dans chacune de ces deux périodes envisager le rôle que sont susceptibles de jouer ces divers facteurs dans l'hypertrophie gravidique des capsules surrénales

A. — Etude des facteurs susceptibles de déterminer l'hypertrophie des capsules surrénales dans les premiers jours de la gestation.

Dans cette première phase, nous venons de le voir, les deux seules formations nouvelles sont : 1^o le *corps*

jaune et 2° l'œuf. Nous commencerons par l'étude du corps jaune, mais au préalable il est nécessaire de rappeler brièvement sa structure histologique et ses fonctions pendant cette courte période.

a) *Recherches relatives à l'influence possible du corps jaune sur l'hypertrophie surrénalienne du début de la gestation (sept premiers jours).*

Le corps jaune de la lapine gestante est un organe glandulaire, architecturé sur le type des glandes à sécrétion interne, dont la présence dans l'ovaire n'est que transitoire.

Il apparaît aussitôt après la rupture du follicule de de Graaf aux dépens duquel il se forme et met 7 jours d'après COHN, à atteindre son complet développement qui n'est définitif qu'au 8^e jour.

Pendant cette période, les futures cellules du corps jaune, appelées encore *cellules à lutéine* se constituent dès la rupture de l'ovisac aux dépens des cellules de la granulosa, éléments épithéliaux dont le cytoplasme s'hypertrophie et se charge de granulations graisseuses et dont le noyau se trouve peu à peu relégué à un des pôles de la cellule, c'est du moins la théorie soutenue par SOBOTTA, KÖLLIKER, COHN et KREIS ; en regard de cette théorie épithéliale, il est une théorie conjonctive défendue par HIS, GEGENBAUR, CLARKE, DœURING et JANKOWSKY qui font dériver les cellules à lutéine des éléments conjonctifs de la thèque interne ; la vérité, en ce qui concerne le corps jaune du lapin, est dans une doctrine éclectique, SCHROEN, VALDEYER, VANDER STRICHT

et récemment M^{lle} NISKoubina ont montré que la granuleuse et la thèque interne contribuaient toutes deux à la formation des éléments glandulaires du corps jaune.

A la fin de cette période, les cellules à lutéine ont atteint leurs dimensions définitives et sont dix fois plus volumineuses que les éléments qui leur ont donné naissance ; elles sont groupées en îlots que séparent des tractus conjonctivo-vasculaires néoformés, issus de la thèque interne.

Pendant la durée de cette évolution, le corps jaune présente déjà tous les signes d'une activité sécrétoire intense dont la valeur indiscutablement établie par les recherches de FRAENKEL, ANCEL et BOUIN, LOEB, Mlle NISKoubina, MOREAUX, GIVKOVITCH s'exerce à la fois sur l'utérus, sur la trompe, sur la glande mammaire.

1) « L'action du corps jaune gestatif sur l'utérus, « disent ANCEL et BOUIN, se manifeste par des phénomènes d'hyperhémie, des multiplications cellulaires « qui ont pour résultat de préparer cet organe à la fixation de l'œuf fécondé ». Ces modifications apparaissent très tôt ; « 43 heures après le rapprochement « sexuel on constate déjà une congestion intense et une « légère augmentation de volume des cornes utérines. « Cette augmentation se traduit au microscope par une « hypertrophie des couches musculuses et muqueuses. « Le chorion de la muqueuse présente un développement déjà considérable, les bourrelets se gonflent, « en particulier les deux ou trois bourrelets qui répondent au pôle d'insertion mésopéritonéal (bourrelets « mésométraux), l'épithélium cylindrique augmente de « hauteur, les invaginations glanduliformes deviennent

« plus nombreuses et plus profondes, surtout au niveau
« des sillons qui séparent les bourrelets endométraux ;
« l'épithélium superficiel et celui des glandes ren-
« ferment de nombreuses mitoses » ; cinq jours après
l'apparition du corps jaune, les processus sont plus
nets encore, « les cornes utérines sont devenues rou-
« ges, turgescents et volumineuses. Elles ont à peu
« près triplé de volume ; elles atteignent trente milli-
« mètres de circonférence, dimensions qu'elles ne
« dépasseront plus guère dans la suite. Au microscope,
« on voit que les modifications présentées par les cor-
« nes utérines, surtout par la muqueuse sont très pro-
« fondes, et se sont produites avec une rapidité extrême.
« Le muscle montre une hypertrophie encore plus
« accentuée, les bourrelets mésométraux sont très
« développés, l'épithélium a envoyé dans la profondeur
« des invaginations glanduliformes très nombreuses,
« très allongées, parallèles les unes aux autres, qui dé-
« coupent le chorion en une véritable dentelle. Par
« conséquent l'utérus présente des modifications his-
« tologiques très marquées peu de temps après l'appa-
« rition des corps jaunes ; le stimulus spécifique venu
« de ces organes se traduit sur la musculuse et le cho-
« rion par une hyperplasie de leurs éléments consti-
« tutifs et sur l'épithélium par une activité cinétique
« très intense ». (ANCEL et BOUIN).

2° Au niveau de la trompe utérine, l'action du corps
jaune est aussi marquée ; elle apparaît même plus tôt
et MOREAUX a constaté que 19 heures après le coït
fécondant l'épithélium tubaire est deux fois plus élevé
qu'à la période du repos sexuel ; les éléments qui le

composent sont farcis du produit de sécrétion ; quelques-uns même ont déjà rejeté ce produit dans la lumière de la trompe ; au 2^e et 3^e jour, tout le produit de l'activité glandulaire a été rejeté à la surface de la muqueuse ; au 7^e jour les cellules tubaires entrent dans une phase de reconstitution et cette phase se prolongera pendant toute la durée de la période d'état du corps jaune, en somme dit MOREAUX « la phase d'activité de l'épithélium tubaire coïncide avec la phase « d'évolution du corps jaune ».

3) L'influence du corps jaune se manifeste enfin sur la glande mammaire, qui présente pendant les premiers jours de la gestation des changements déjà visibles le lendemain de l'accouplement ; les canaux galactophores dont est constituée la glande se sont multipliés, les vaisseaux sont dilatés, les acinis glandulaires augmentent de nombre et la glande tout entière s'étale dans le tissu cellulaire sous-cutané. Cinq jours après l'accouplement, chaque glande atteint déjà des dimensions considérables. Les observations microscopiques montrent que cet accroissement est produit par de nombreuses divisions cytodierétiques ; la cytodierèse est le phénomène réactionnel fondamental de cette première période de la gravidité et c'est grâce à ce processus que la glande mammaire augmente de volume et acquiert tous les éléments dont elle aura besoin pour son fonctionnement ultérieur ; c'est la phase *cinétique* qui se prolongera jusqu'à ce que le corps jaune entre en involution, c'est-à-dire jusqu'au 14^e jour qui suit le coït fécondant.

En résumé, les éléments glandulaires du corps jaune

sont le siège, dès leur apparition, d'une activité telle qu'elle engendre des phénomènes hyperplasiques intenses dans la muqueuse utérine, dans la muqueuse tubaire, dans les acinis mammaires ; il était logique de penser qu'une telle activité puisse s'exercer encore sur d'autres éléments cellulaires, en particulier sur les éléments corticaux de la capsule surrénale, qui dérivent eux aussi de l'épithélium germinatif et qui sont, par conséquent, intimement liés à la sphère génitale ; c'est pour cette raison que nous avons envisagé l'hypothèse suivante ; *l'hypertrophie surrénalienne du début de la gestation n'est-elle pas sous la dépendance du corps jaune ?*

Pour vérifier cette hypothèse, il nous fallait satisfaire aux deux conditions suivantes :

1) Faire apparaître expérimentalement des corps jaunes chez une lapine vierge.

2) Faire apparaître ces corps jaunes à l'exclusion d'un facteur susceptible d'intervenir comme cause de l'hypertrophie gravidique, à savoir le fœtus.

ANCEL et BOUIN ont montré que de telles expériences étaient possibles ; il suffit d'accoupler des lapines vierges, au moment de leur premier rut avec un mâle rendu stérile par la ligature des canaux déférents ; cette opération a pour résultat de provoquer l'atrophie des cellules séminales et de laisser intacte la glande interstitielle du testicule et par suite la puissance génésique. Cet accouplement stérile détermine la rupture folliculaire et par suite la formation de corps jaunes gestatifs semblables en tous points à ceux qui se développent après coïts féconds ; ils présentent

en effet, avec les mêmes caractères et la même durée, les deux phases que l'on observe dans ces organes pendant la gestation : une première phase, ou phase glandulaire qui dure pendant les 14 jours environ qui suivent l'accouplement et qui est caractérisée par ce fait que les cellules à lutéine présentent les signes histologiques de l'activité sécrétoire ; une deuxième phase ou phase dégénérative qui commence vers le 14^e jour, se prolonge pendant une longue durée et se caractérise par une atrophie progressive et de nombreux phénomènes de dégénérescence cellulaire.

De cette façon, mais de cette façon seulement, le corps jaune est le seul facteur nouveau introduit dans un organisme neuf.

En opérant de la sorte nous avons fait apparaître des corps jaunes gestatifs chez des lapines vierges que nous avons ensuite sacrifiées à des intervalles différents dans les 7 jours qui ont suivi le rapprochement sexuel. Nous allons résumer succinctement les résultats de nos expériences.

Expérience I

Lapine vierge, de 7 mois, soumise à un coït non fécondant le 7 mai 1912 et sacrifiée le 12 mai, c'est-à-dire 5 jours après l'accouplement.

Les deux ovaires renferment de beaux corps jaunes qui tranchent nettement par leur coloration rosée sur la surface blanchâtre du parenchyme ovarique.

Les cornes utérines sont hyperplasiées et manifestement congestionnées.

Les glandes mammaires sont nettement augmentées de volume et presque confluentes.

Les capsules surrénales pèsent 0 gr. 26 ; l'examen histologique au faible grossissement après fixation au liquide de BOUIN et coloration à l'hémalum-éosine nous montre que la glomérulée est la plus développée des zones corticales et retient fortement le colorant acide ; la couche moyenne au contraire se colore faiblement ; ses cellules sont petites et ne dépassent pas 12 μ ; la réticulée présente pour l'éosine la même affinité que la zone externe. L'examen cytologique ne révèle aucune des modifications que l'on est habitué à rencontrer au 5^e jour de la gestation, l'activité sécrétoire semble être réduite à son minimum, la laque ferrique d'HEIDENHAIN ne met en évidence dans la réticulée aucune formation sidérophile différenciée.

Expérience II

Lapine de 6 mois 1/2, soumise à un coït non fécondant le 17 juin 1912 et sacrifiée le 23 juin, c'est-à-dire 6 jours après l'apparition des corps jaunes. Ceux-ci sont en grand nombre à la surface de l'ovaire et ont les dimensions d'une grosse tête d'épingle. Les cornes utérines sont très développées, turgescents. Les glandes mammaires atteignent 6 à 8 centimètres de longueur et 4 à 5 centimètres de diamètre. Les capsules surrénales pèsent 0 gr. 31 et leur aspect histologique est identique à celui que nous avons décrit dans l'expérience précédente.

Expérience III

Lapine de 9 mois, soumise à un coït non fécondant le 1^{er} juillet 1912 et sacrifiée le 8 juillet, c'est-à-dire 7 jours après l'accouplement.

Les corps jaunes sont toujours volumineux. L'utérus est aussi très hypertrophié et les glandes mammaires venues en contact les unes avec les autres forment dans leur ensemble de chaque côté de la ligne médiane deux vastes nappes glandulaires continues.

Les capsules surrénales qui pèsent 0 gr. 28 ne sont pas plus modifiées que celles des expériences I et II.

Il résulte de ces expériences que le corps jaune ne tient pas sous sa dépendance l'hypertrophie des capsules surrénales pendant les sept premiers jours de la gestation, puisque au cours de cette période (qui marque la durée de sa phase d'accroissement), ces glandes restent absolument semblables macroscopiquement et histologiquement à ce qu'elles sont chez une lapine vierge de même âge. Ces expériences démontrent en outre que les modifications si intenses engendrées par le corps jaune, à savoir les proliférations cellulaires des glandes utérines, l'activité sécrétoire de l'oviducte, l'hyperplasie mammaire, ne retentissent en aucune façon sur les capsules surrénales.

Si donc le corps jaune et tous les éléments cellulaires nouveaux qu'il a fait apparaître dans la sphère génitale sont sans action sur la glande surrénale, c'est dans l'œuf, seul facteur nouveau en présence qu'il faut chercher cette action aussi précoce qu'importante.

b) *Recherches relatives à l'influence possible
de l'œuf sur l'hypertrophie surrénalienne au début
de la gestation (sept premiers jours)*

Pour déterminer cette influence d'une façon précise, nous avons eu recours à trois séries d'expériences.

Dans une première série, nous avons purement et simplement sacrifié des lapines gestantes, au cours des sept jours qui suivaient la fécondation et nous avons examiné les capsules surrénales ; celles-ci présentaient toujours des modifications pondérales appréciables, oscillant aux environs de 0 gr. 48 et des changements histologiques, sur lesquels nous ne reviendrons pas, puisque nous les avons étudiés longuement dans la première partie de cet ouvrage (V. page 39).

Ces expériences ne sont toutefois pas à l'abri de toute objection, car il peut se faire qu'avant de se fixer, l'œuf exerce sur la muqueuse utérine une action qui pourrait retentir sur les capsules surrénales. En effet les recherches de VAN BENEDEN nous ont appris que l'œuf de lapine fécondé quitte la trompe au début du quatrième jour qui suit la fécondation ; SOBOTTA a trouvé dans l'utérus 96 heures après le coït, des vésicules embryonnaires, HALBAN prétend enfin que bien avant que l'œuf ne se fixe, c'est-à-dire avant le huitième jour de la gestation, il se forme d'abord autour de lui, des cellules déciduales qui apparaissent ensuite sur le reste de la muqueuse utérine et cet auteur émet cet opinion que des échanges chimiques peuvent se faire entre les cellules déciduales et l'œuf non fixé.

C'est précisément pour éviter la possibilité de ces

échanges que nous avons institué une deuxième série d'expériences destinées à empêcher la progression de l'œuf et que nous avons appelées « *expérience de la double ligature des trompes* ».

Nous avons soumis un certain nombre de lapines à un coït fécondant : 24 heures après la fécondation, c'est-à-dire quand l'œuf est encore dans la région tubo-ovarienne, nous avons après laparatomie médiane interrompu par une double ligature toute communication entre la trompe et l'utérus au voisinage de ce dernier et nous avons laissé ainsi pendant cinq jours cet œuf vivre seul au niveau de la muqueuse tubaire.

Au *sixième jour*, nous avons sacrifié l'animal et en examinant les capsules surrénales, nous avons pu nous rendre compte de la concordance parfaite des résultats de cette deuxième série avec ceux de la première série. Voici du reste la marche de l'expérimentation.

DEUXIÈME SÉRIE D'EXPÉRIENCES

Expérience I

Lapine vierge de 8 mois soumise à un coït fécondant le 11 mars 1913.

Le 12 mars à la 20^e heure qui suit l'accouplement, laparatomie médiane et ligature des deux trompes utérines, au niveau de leur abouchement dans les cornes utérines.

Le 17 mars, c'est-à-dire au 6^e jour après la fécondation, l'animal est sacrifié :

Les ovaires renferment de beaux corps jaunes, les glandes mammaires sont rosées, bien développées.

Les cornes utérines sont rouges, augmentées de volume.

Les œufs sont resorbés, un examen minutieux ne nous a pas permis de les retrouver dans la trompe.

Les capsules surrénales pèsent 0 gr. 50 : l'examen histologique révèle une hypertrophie très marquée de la substance corticale ; la fasciculée (7) est la seule zone hypertrophiée, la glomérulée (2) est réduite à 25 ou 30 assises de cellules, la réticulée (2,5) semble elle aussi diminuée d'étendue au profit de la fasciculée.

Expérience II

Lapine de 10 mois, soumise le 18 mars 1914 à un coït fécondant.

Le 19 mars à la 24^e heure, laparatomie médiane et double ligature des trompes utérines.

Le 25 mars à la fin du 6^e jour, l'animal est sacrifié.

Les glandes mammaires, les corps jaunes, les cornes utérines, présentent les caractères que l'on rencontre à cette époque de la gestation.

Les œufs sont resorbés.

Les capsules surrénales pèsent 0 gr. 60 (poids maximum que nous ayons jamais rencontré au 6^e jour) et cette augmentation de poids coïncide parfaitement avec les modifications histologiques qui sont intenses : la zone fasciculée en particulier est vacuolisée dans sa couche profonde, la réticulée présente des corps sidérophiles nombreux (Fig. IV. Pl. III.).

Expérience III

Lapine de 7 mois soumise le 2 avril 1914 à un coït fécondant.

Le 3 avril à la 24^e heure, laparatomie et double ligature des trompes.

Le 7 avril à la fin du 5^e jour, l'animal est sacrifié. Les œufs sont visibles contre la ligature. Les capsules surrénales pèsent 0 gr. 46 (Pl. III. Fig. III.).

En résumé, cette deuxième série d'expériences prouve que l'œuf est capable par ses propres moyens, sans connexion aucune avec la muqueuse utérine, de retenir sur les capsules surrénales et d'en provoquer l'hyperfonctionnement.

Le reproche dont est passible cette deuxième série d'expériences et qui est en somme justifié est le suivant : ce genre d'intervention fait subir un traumatisme opératoire à la femelle (laparatomie médiane) et à la trompe (la ligature peut provoquer une anémie plus ou moins considérable de la région tubo-utérine) et peut expliquer une réaction des capsules surrénales. C'est pour prévenir cette objection que nous avons eu recours à une troisième série d'expériences.

Dans cette troisième série, nous avons soumis un groupe de lapines à un coït *non* fécondant ; 24 heures après le rapprochement sexuel, nous avons après laparatomie médiane, interrompu toute communication entre l'oviducte et l'utérus et 6 jours après l'accouplement nous avons sacrifié ce troisième lot de lapines.

De cette façon tous les facteurs qui intervenaient dans

la deuxième série d'expériences sont présents, excepté l'œuf :

- 1) la durée de l'expérience est égale ;
- 2) le traumatisme opératoire est le même ;
- 3) les modifications de l'utérus, de la trompe, de la glande mammaire sont identiques puisque dans un cas comme dans l'autre le corps jaune est présent.

En examinant dans ces conditions les capsules surrénales, nous n'avons pas remarqué de changements soit pondéraux, soit histologiques qui révélassent une réaction de la part de ces glandes.

Ces 3 séries d'expériences prouvent donc d'une manière indiscutable que l'œuf seul doit être envisagé comme le facteur de l'hypertrophie surrénalienne du début de la gestation.

Ces conclusions sont extrêmement intéressantes car pour quiconque a examiné un œuf de lapin au 6^e jour de son évolution il peut paraître invraisemblable que cet organisme exerce à distance une telle action sur les capsules surrénales ; en effet à ce stade l'œuf a le volume d'une petite tête d'épingle à peine visible à l'œil nu, il se développe seul, grâce à ses réserves, sans connexion apparente avec les organes qui l'abritent et dont les modifications, si intenses qu'elles soient, ne sont même pas sous son influence, puisqu'elles relèvent du corps jaune.

A quoi tient cette action ? De quelle nature est-elle ? Il s'agit vraisemblablement d'une sécrétion toute spéciale, mais il est impossible actuellement de nous prononcer sur sa nature; nous nous contenterons d'en-

registrer ce fait très intéressant et de le formuler de la façon suivante :

« L'œuf tient sous sa dépendance l'hypertrophie des capsules surrénales au début de la gestation ».

B) Etude des facteurs susceptibles de déterminer l'hypertrophie des capsules surrénales dans la 2^e partie de la gestation (à partir de l'époque de la fixation de l'œuf jusqu'à l'expulsion des fœtus).

Un nouveau facteur apparaît, nous l'avons vu, c'est le placenta ; quant aux deux autres facteurs, un seulement, le fœtus, restera en présence jusqu'à la fin de la gestation, l'autre, le corps jaune, ne persistera que jusqu'à mi-terme de la gestation et régressera à partir du 14^e jour.

Nous allons les envisager dans l'ordre suivant : 1^{er} le corps jaune, 2^e le placenta, 3^e le fœtus.

a) *Le corps jaune tient-il sous sa dépendance l'hypertrophie surrénalienne de la deuxième partie de la gestation (du 8^e au 30^e jour).*

Nous avons assisté dans la première partie de la gestation à la phase de développement du corps jaune, la deuxième partie nous le montre sous deux aspects différents, tout à fait opposés ; en effet, à partir du 7^e jour il a atteint son développement maximum et il se maintient ainsi jusqu'au 14^e jour (sécrétion maxima) ; à partir de cette date il involue et régresse pendant une

période plus ou moins longue, qui se prolonge toujours au delà de l'accouchement.

A la période d'état, il mesure de 3^{mm} 5 à 4^{mm} de diamètre et se distingue par une coloration rosée, presque rouge. Il est composé de cellules polyédriques volumineuses de 20 à 22 μ , disposées en colonnes radiaires que séparent de nombreux capillaires. Le cytoplasme est dense dans le voisinage du noyau et vacuolaire à la périphérie de la cellule, le liquide de Flemming y met en évidence la présence de graisses banales et de granulations osmophiles analogues à celles que MULON a signalées dans la cortico-surrénale sous le nom de grains lipo-cholestériques, analogie confirmée depuis par CHAUFFARD et GRIGAUT ; en somme, le corps jaune présente à cette époque tous les signes d'une activité sécrétoire dont l'action se fait sentir sur l'*utérus* et sur la *glande mammaire*.

Au 7^e jour de la gestation, l'*utérus* présente ses dimensions maxima et son état congestif le plus marqué. La musculuse est deux fois plus épaisse qu'à l'état normal. Les bourrelets mésométraux occupent les 2/3 de la cavité utérine et sont profondément découpés par les invaginations tubuleuses épithéliales ; l'*utérus* est ainsi préparé à recevoir l'œuf qui va se fixer à sa muqueuse par des excroissances syncytiales provisoires qui feront place au placenta définitif.

La « phase cinétique » de la *glande mammaire* commencée pendant la période de développement du corps jaune, s'accroît pendant sa période d'état ; les acinis glandulaires augmentent de nombre et de volume et deviennent confluent, le tissu conjonctif qui les sépa-

rait se raréfie en même temps qu'il se vascularise plus abondamment par des capillaires sanguins et des lacunes lymphatiques.

Au 14^e jour cette phase de développement de la glande mammaire est terminée et remplacée par une phase glandulaire et sécrétoire.

Ancel et Bouin ont été les premiers à établir cette distinction et prouver que la première phase était déterminée par le corps jaune.

Nous nous sommes demandé si les cellules lutéiniques qui avaient été impuissantes au cours de leur développement à provoquer une réaction surrénalienne, seraient capables de l'influencer pendant toute la durée de leur activité maxima et c'est pour cette raison que nous avons soumis des lapines à un coït non fécondant, condition nécessaire et suffisante, nous l'avons suffisamment expliqué, pour provoquer l'apparition de corps jaunes à l'exclusion de tout autre facteur nouveau ; nous avons sacrifié ces lapines à des intervalles rapprochés du 7^e au 14^e jour et en examinant les capsules surrénales, nous n'avons jamais enregistré de changement appréciable qui put les différencier des glandes d'une lapine vierge de même âge (pl. III, fig. 1).

Ces nouvelles expériences nous autorisent à affirmer que le *corps jaune ne détermine pas l'hypertrophie gravidique des capsules surrénales.*

Cette conclusion semble vérifier l'hypothèse émise par SCHENK, MULON, KOLNER qui ont constaté une analogie structurale entre le corps jaune et la capsule surrénale et qui en ont conclu à une analogie physiologique.

Cette analogie structurale consisterait en une élaboration au sein des cellules à lutéine comme des cellules spongieuses de la zone fasciculée, d'un même lipoïde (éthers de cholestérine) qui, dans un cas comme dans l'autre, serait rejeté dans le courant sanguin ; cette analogie serait d'autant plus probable que des recherches récentes auraient fait de ces glandes endocrines un foyer important de cholestérinogénèse ; le corps jaune, dit MULON, ne serait qu'une capsule surrénale transitoire.

Si cette opinion était vraie, on comprendrait mal en effet que le développement du corps jaune ait pu dans nos expériences déterminer une réaction des capsules surrénales.

Il est possible que ces deux glandes aient une analogie structurale, puisqu'elles sont architecturées toutes les deux sur le type des organes à sécrétion interne ; il est certain en outre qu'elles élaborent une substance lipoidienne, mais les lipoïdes sont des produits tellement complexes que conclure, de leur élaboration au sein de deux glandes différentes, à une identité physiologique de ces glandes semble une conception inacceptable.

Pour qu'on puisse admettre cette identité physiologique du corps jaune et des capsules surrénales, il faudrait que ces deux organes se suppléassent, que si on supprime l'un, l'autre assume la tâche dévolue au premier. Or, nous savons qu'il n'en est rien.

Les nombreuses recherches de FRAENKEL, ANCEL et BOUIN, NISKOUBINA, etc. ont suffisamment prouvé la spécificité de l'action du corps jaune ; d'autre part cet organe,

dont l'existence est éphémère, ne saurait suppléer le rôle bien spécial que jouent les capsules surrénales dans l'économie. Ce que MULON, KOLNER et d'autres ont voulu vraisemblablement dire, c'est que le corps jaune peut renforcer dans la gestation la fonction antitoxique des capsules surrénales. C'est pourquoi nous avons fait des ablations expérimentales de corps jaunes; nous avons, sur un certain nombre de lapines qui présentaient des corps jaunes en activité, détruit toutes ces glandes à l'aide de la pointe fine du thermo-cautère et en sacrifiant ces animaux cinq ou six jours après l'intervention nous avons constaté que :

1° L'utérus qui sous l'influence du corps jaune s'était développé, avait après sa destruction complètement régressé.

2° La glande mammaire avait régressé elle aussi.

3° Quant aux capsules surrénales elles n'avaient *nullement réagi*. Les expériences suivantes le démontreront aisément.

IV^e SÉRIE D'EXPÉRIENCES

Expérience I

Lapine vierge de 7 mois et 1/2 soumise à un coït non fécondant le 7 mai 1912.

Le 11 mai, c'est-à-dire 4 jours après l'apparition des corps jaunes dans l'ovaire, on incise latéralement la paroi abdominale, parallèlement à la masse musculaire sacro-lombaire et légèrement au dessus de la crête iliaque antéro-supérieure.

Après l'ouverture du péritoine, l'ovaire apparaît aussi-

tôt dans la plaie, entouré de tissu adipeux; on le maintient doucement et à l'aide de la pointe fine du thermo cautère, on brûle tous les corps jaunes déjà très nets à cette époque, et on referme la paroi.

Le 15 mai, c'est-à-dire au 4^e jour qui suit la destruction des corps jaunes, on sacrifie l'animal; les cornes utérines apparaissent pâles, anémiées.

La glande mammaire est en voie de régression.

Les capsules surrénales pèsent 0 gr. 28 et ne révèlent au microscope aucune modification appréciable.

Expérience II.

Dans cette expérience nous avons laissé un intervalle de 8 jours entre la suppression des corps jaunes et l'examen des capsules surrénales, et les résultats ont été néanmoins identiques à ceux de l'expérience I.

Par conséquent, la suppression du corps jaune n'amène aucune hypertrophie compensatrice des capsules surrénales.

Pour que l'on ne puisse incriminer la valeur de ces expériences et objecter en particulier que la cautérisation des corps jaunes avait été peut-être imparfaite nous avons fait l'ablation complète des ovaires, *la castration*, bien que dans les expériences précédentes nous ayons constaté que l'ablation du corps jaune avait été totale.

V^e SÉRIE D'EXPÉRIENCES

Expérience I

Lapine vierge soumise à un coït non fécondant, le 29 mai 1912.

8 jours après l'apparition des corps jaunes, *castration* double.

Le 11 juin, c'est-à-dire 6 jours après l'intervention, l'animal est sacrifié.

L'utérus est régressé.

Les glandes mammaires sont en voie d'atrophie.

Les capsules surrénales pèsent 0 gr. 35, c'est-à-dire le poids que l'on observe chez les lapines vierges.

Expérience II

Ne diffère de la première que par l'intervalle plus long qui a été laissé entre la *castration* et l'examen des capsules surrénales (nous avons attendu 15 jours).

Les capsules pesaient 0 gr. 32.

Deux conclusions importantes se dégagent de l'ensemble de ces expériences :

1° La suppression expérimentale du corps jaune en activité n'entraîne pas une hypertrophie compensatrice des capsules surrénales.

2° Le corps jaune au cours de sa période de développement comme au cours de sa période d'état ne conditionne pas l'hypertrophie des capsules surrénales dans la gestation.

En somme si l'activité sécrétoire du corps jaune détermine dans l'utérus des modifications préparatoires à la fixation de l'œuf, et dans la glande mammaire des multiplications cellulaires nombreuses, par contre elle ne détermine pas l'hypertrophie gravidique des capsules surrénales pas plus qu'elle ne détermine l'apparition

rition du placenta dans l'utérus ou du lait dans la glande mammaire.

Mais les recherches de divers auteurs ont montré que si la sécrétion du corps jaune est incapable de faire apparaître le placenta ou le lait, elle joue cependant un rôle fort important dans le déterminisme de leur formation.

La connaissance de ce rôle spécial du corps jaune sur l'utérus et sur la glande mammaire nous a amené à nous demander s'il ne s'exercerait pas de la même façon sur les capsules surrénales.

Nous allons rapporter tout d'abord les observations des auteurs qui ont fait connaître cette action particulière du corps jaune et nous rendrons compte ensuite des recherches de même ordre que nous avons exécutées.

LÆB a montré qu'un traumatisme exercé sur l'utérus, une incision par exemple, peut donner naissance à des éléments placentaires maternels, mais à une condition, c'est que l'utérus ait subi au préalable l'action du corps jaune.

D'un autre côté, ANCEL et BOUIN ont montré que ce même traumatisme utérin peut faire apparaître du lait dans la glande mammaire mais à la condition que la glande mammaire ait subi antérieurement l'action du corps jaune. MERCIER a fait les mêmes constatations en opérant de la même façon.

Dans ces deux cas, les réactions aux incisions utérines, ne sont obtenues que si les organes (utérus et glande mammaire) ont été préparés, « sensibilisés » suivant l'expression d'ANCEL et BOUIN par la sécrétion

interne du corps jaune, et n'apparaissent pas chez des animaux au repos sexuel.

LÆB a fait ses recherches chez le cobaye et le lapin.

Chez le cobaye il a pu obtenir par des incisions utérines longitudinales et transversales un nombre considérable de tumeurs décíduales, localisées au point traumatisé et analogues au placenta. Ces tumeurs se développent aux dépens du tissu conjonctif interglandulaire qui forme un tissu muqueux, riche en vaisseaux, pauvre en glandes.

La prolifération débute trente-quatre heures après le traumatisme ; au 3^e jour il existe un nodule qui au 5^e jour est très vascularisé et présente de nombreuses mitoses.

Ces productions ont atteint au 10^e jour leur complet développement et présentent l'aspect d'une décíduale normale. A partir du 10^e jour, les mitoses deviennent exceptionnelles, les cellules involuent et au 15^e jour la tumeur décíduale a disparu.

Chez la lapine, LÆB n'a pu reproduire de telles formations, mais seulement des modifications histologiques très marquées ; elles consistent en prolifération épithéliale qui aboutit à la formation de cellules géantes et à la production d'amas de cellules remplies de glycogène, siégeant dans les papilles utérines ; l'endothélium vasculaire subit une transformation plasmodiale ; bref, toutes ces modifications sont celles qu'on observe dans la constitution normale du placenta maternel.

Le grand mérite de LÆB est d'avoir mis en relief la nécessité de la présence du corps jaune dans la production expérimentale du placenta et il a pu démontrer

que le traumatisme utérin pour agir devait être effectué entre le 3^e et le 9^e jour qui suit l'apparition du corps jaune ; en dehors de ce délai les éléments placentaires ne se forment plus.

ANCEL et BOUIN ont repris les mêmes expériences, non pas pour faire apparaître du placenta mais pour déterminer l'apparition du lait dans la glande mammaire. Sur des lapines, qui avaient été soumises à un coït non fécondant, ils ont fait des incisions utérines longitudinales, aux environs du 8^e jour qui suit l'accouplement et ils les ont sacrifiées entre le 20^e et le 23^e jour. L'examen des glandes mammaires leur a révélé un début de sécrétion lactée, et en étudiant histologiquement le muscle utérin au niveau des incisions pratiquées antérieurement, ils ont mis en évidence l'existence de cellules qu'ils avaient déjà observées dans le muscle utérin de lapines gestantes au niveau de l'insertion placentaire et qu'ils ont appelées *cellules myométriales*.

Ces cellules découvertes par ANCEL et BOUIN retrouvées ensuite par FRÆNKEL et KEIFFER « sont volumi-
« neuses (20 à 60 μ), arrondies ou allongées entre les
« faisceaux musculaires. Elles présentent tous les
« caractères des cellules glandulaires. Leur noyau plus
« ou moins lobé, est rejeté vers la périphérie de la cel-
« lule, et renferme un nucléole double ; leur cytoplasme
« est nettement divisé en deux zones, l'une centrale
« entourant le noyau est formée de protoplasme con-
« dense au sein duquel la laque ferrique met en évi-
« dence un petit diplosome ; l'autre périphérique, beau-
« coup plus claire, renferme des grains safraninophiles,

« des grains réduisant l'acide osmique et des vacuoles
« claires. Toutes ces cellules sont en contact par leur
« périphérie avec des capillaires dans lesquels elles
« déversent leur produit de sécrétion ou avec de gros
« sinus veineux qui ramènent à la mère le sang du pla-
« centa, et forment dans leur ensemble une glande
« endocrine diffuse. Elles apparaissent avec netteté
« entre le 18^e et le 19^e jour de la gestation ; mais on
« peut déjà en rencontrer quelques-unes dès le 16^e.
« Elles prennent naissance tout d'abord dans cette
« mince bande conjonctive qui sépare la couche
« recouvrante du muscle, dans quelques prolonge-
« ments de cette bande conjonctive au sein de la
« recouvrante, et dans la couche la plus interne du
« muscle ». (ANCEL et BOUIN).

Après le 26^e jour de la gestation elles diminuent de nombre, leur noyau se divise amitotiquement et suivant l'expression de VON RATH, ces mitoses « sonnent le glas funèbre de la cellule » ; en effet, un grand nombre d'entre elles ne tarde pas à présenter des signes de dégénérescence et à disparaître complètement, d'autres, au contraire perdent simplement leur produit de sécrétion, se rétractent et redeviennent ce qu'elles étaient primitivement, des cellules conjonctives.

Elles sont donc bien indépendantes des cellules péri-vasculaires du placenta puisqu'elles en diffèrent par leur produit de sécrétion, par leur situation, par leur époque d'apparition et enfin par leur évolution.

ANCEL et BOUIN ont cru établir une relation de cause à effet entre l'apparition de ces cellules myométriales et l'apparition d'une sécrétion lactée chez des lapines

auxquelles ils avaient pratiqué des incisions utérines, en présence de corps jaunes actifs.

D'autres expériences leur ont montré que la cellule myométriale n'était pas le facteur unique de la production du lait au sein de la glande mammaire, mais que par contre la présence du corps jaune était indispensable et préparait la glande mammaire à réagir à une simple excitation traumatique utérine.

Ces travaux de LÖEB d'une part, d'ANCEL et BOUIN d'autre part nous ont amené à rechercher si le corps jaune ne préparait pas la capsule surrénale elle aussi à l'hypertrophie gravidique, comme il prépare l'utérus à la formation du placenta et la glande mammaire à la sécrétion lactée.

Pour solutionner cette question nous avons fait deux série d'expériences.

1^{re} SÉRIE D'EXPÉRIENCES

Nous avons sur des lapines vierges de 7 à 10 mois, *au repos sexuel complet*, sectionné en plusieurs endroits les cornes utérines et nous avons sacrifié ces animaux dans un délai de 5 à 25 jours après l'intervention.

Dans aucun cas nous n'avons noté de changements appréciables des capsules surrénales ; elles sont restées identiques à celles des lapines vierges, ayant le même poids (c'est-à-dire 0 gr. 32 environ) et les mêmes caractères histologiques.

Cette première série d'expériences nous prouve donc que des incisions utérines chez une lapine au repos

sexuel, ne détermine aucune hypertrophie surrénalienne.

2^e SÉRIE D'EXPÉRIENCES

Nous avons, par des coïts non fécondants, provoqué *l'apparition de corps jaunes* chez des lapines vierges. Puis de 5 à 10 jours après le rapprochement sexuel nous avons sectionné longitudinalement les cornes utérines de ces animaux que nous avons sacrifiés entre le 14^e et le 23^e jour. Nous allons donner quelques détails plus complets de cette deuxième série d'expériences et indiquer dans chacune les modifications des capsules surrénales.

Expérience I

Lapine de 6 mois 1/2. Coït non fécondant le 4 août 1912.

Incisions utérines le 7 août, c'est-à-dire trois jours après l'apparition des corps jaunes.

L'animal est sacrifié le 12 août au 8^e jour.

L'utérus est congestionné, turgescent, les plaies utérines sont remplacées par des bourgeons charnus qui ont été fixés dans le liquide de Bouin.

Les ovaires renferment de beaux corps jaunes.

La glande mammaire est rose, bien vascularisée.

Les capsules surrénales pèsent 0 gr. 27.

A l'examen histologique, les bourgeons utérins montrent quelques cellules multinucléées toutefois pas en grande abondance et quelques cellules à glycogène.

Les capsules surrénales ne présentent aucun signe d'hyperfonctionnement ; la glomérulée (4) forme une

large bande sombre, plus étendue que la fasciculée (3) et surtout que la réticulée (2).

Expérience II

Lapine de 8 mois. Coït non fécondant le 7 mars 1913.

Le 15 mars, c'est-à-dire 8 jours après l'apparition des corps jaunes, incisions longitudinales des cornes utérines.

Le 21 mars, c'est-à-dire au 14^e jour, l'animal est sacrifié.

La glande mammaire est bien développée.

La corne utérine droite s'est refermée sans trace de cicatrice, la corne utérine gauche renferme de gros bourgeons qui ont été fixés.

Les corps jaunes sont volumineux (4 mm. de diamètre).

Les capsules surrénales pèsent 0 gr. 44.

A l'examen histologique : le bourgeon utérin renferme des cellules multinucléées et des cellules à glycogène (formations qu'on retrouve dans le placenta maternel).

La capsule présente des signes d'hyperactivité ; la zone fasciculée (7) est bien développée, les alvéoles sont larges, surtout à la partie interne de cette zone où l'on voit un grand nombre d'entre elles fusionnées, et forment de véritables vacuoles ; la glomérulée (2) et la réticulée (2.5), au contraire, sont réduites de dimension au profit de la zone moyenne. Il y a dans la partie profonde de la réticulée, quelques mitoses. En somme, ces capsules présentent une réaction tout à fait analogue à celle qu'on rencontre dans la gestation.

Expérience III

Lapine de 10 mois, vierge. Coït non fécondant le 2 avril 1913. Incisions utérines au 8^e jour.

L'animal est sacrifié au 19^e jour.

Il est impossible de voir sur l'utérus des traces des anciennes incisions utérines.

Les corps jaunes sont pâles, en voie d'atrophie, mais toutefois très visibles encore.

La glande mammaire est intéressante, car elle renferme quelques points de sécrétion lactée, bien que cependant il n'y ait aucun fœtus dans les cornes utérines.

Les capsules surrénales pèsent 0 gr. 50 et rappellent au microscope les caractères que nous avons énumérés dans l'expérience précédente.

Expérience IV

Lapine de 10 mois, vierge. Coït non fécondant le 3 mai 1913. Incisions utérines 8 jours après l'apparition des corps jaunes. L'animal est sacrifié au 23^e jour.

Les ovaires sont volumineux ; les corps jaunes sont régressés, à peine visibles, mais, par contre, des follicules de DE GRAAF se sont développés et sont en voie de maturité.

L'utérus est pâle et a repris l'aspect qu'il a au repos fonctionnel.

Les capsules surrénales sont grosses, elles pèsent 0 gr. 75 et présentent à l'examen histologique tous les signes de l'hyperfonctionnement gravidique :

La glomérulée (1,5) est claire, le protoplasme est dissous en regard des septa conjonctifs ; les noyaux sont volumineux et présentent des variations de chromatocité remarquables. Il n'y a aucune division mitotique, bien plus cette assise cellulaire est extrêmement réduite et a pris les caractères structuraux de la zone suivante.

La fasciculée (6) est la plus développée des zones corticales, ses éléments sont hyperplasiés et mesurent jusqu'à 25 μ ; les vacuoles sont nombreuses surtout dans la partie profonde où elles envahissent la totalité des cellules.

La réticulée (4) est divisée en deux couches : une couche plus claire dont l'aspect vacuolaire rappelle celui de la fasciculée et une couche profonde contiguë à la zone médullaire et riche en corps sidérophiles ; on y voit également quelques divisions mitotiques.

En somme, les changements histologiques sont considérables et témoignent d'une activité réactionnelle évidente.

Expérience V

Lapine de 10 mois, vierge. Coït non fécondant le 2 avril 1913. Au 8^e jour, incisions utérines longitudinales et transversales. Dès le 20^e jour, une incision cutanée de la paroi abdominale, permet de constater que les glandes mammaires sont turgescents, volumineuses, rosées.

Au 23^e jour, elles ont conservé les mêmes caractères.

Au 27^e jour, on sacrifie l'animal.

L'évolution mammaire est arrêtée.

Les ovaires ne renferment plus de corps jaunes, mais de nouveaux follicules de DE GRAAF à maturité.

Les cornes utérines sont congestionnées.

Les capsules surrénales pèsent 0 gr. 28 et n'ont aucun caractère qui les différencie de celles d'une lapine vierge de même âge.

Ces expériences sont intéressantes au plus haut chef, car, non seulement elles confirment les travaux de LÆB, d'ANCEL et BOUIN, mais elles éclairent d'un jour nouveau l'hystophysiologie des capsules surrénales.

En effet :

1) Comme LÆB, nous démontrons qu'un traumatisme utérin en présence de corps jaunes actifs peut donner naissance à des éléments placentaires maternels, mais que ce corps jaune doit avoir atteint un certain degré de développement (5^e jour au moins. Expériences I et II).

2) Comme ANCEL et BOUIN, nous démontrons qu'un traumatisme utérin peut faire apparaître du lait dans la glande mammaire si cette glande a subi au préalable l'action directe du corps jaune (phase cinétique de la glande mammaire).

3) Enfin de notre côté nous arrivons aux conclusions suivantes :

a) Une incision utérine est incapable de déterminer, chez une lapine vierge au repos sexuel, une hypertrophie des capsules surrénales.

b) Par contre, la présence du corps jaune est suffisante mais nécessaire pour que l'incision utérine fasse apparaître cette hypertrophie.

c) Les capsules surrénales ne réagissent toutefois que si le corps jaune a atteint sa période d'état (Expér. I et II) ; cette réaction augmente jusque vers le 21^e jour qui suit l'apparition du corps jaune, date à laquelle elle est maxima, diminue ensuite pour disparaître aux environs du 28^e jour.

Ces faits étant connus, une nouvelle question se pose ; à savoir si l'hypertrophie surrénalienne constatée dans nos expériences est déterminée par le traumatisme utérin ou si au contraire elle est déterminée par les éléments cellulaires nouveaux que l'incision a fait apparaître : éléments placentaires (LÆB), cellules myométriales (ANCEL et BOUIN).

Pour répondre à cette question il est nécessaire d'exercer sur l'utérus un traumatisme qui, bien que suffisamment intense, soit incapable d'engendrer des éléments cellulaires nouveaux, or l'*hystérectomie* répond à ces conditions et cette intervention pratiquée dans les conditions que nous allons exposer a donné les résultats suivants :

3^e SÉRIE D'EXPÉRIENCES

Dans cette troisième série, nous avons remplacé les *incisions utérines* par l'*hystérectomie*.

Expérience I

Lapine vierge de 8 mois. Coït non fécondant le 16 juillet 1913.

Hystérectomie le 26 juillet 1913, c'est-à-dire 10 jours après l'accouplement.

L'animal est sacrifié au 21^e jour.

Les corps jaunes sont encore visibles dans l'ovaire ; de nouveaux follicules de DE GRAAF apparaissent.

Les canaux galactophores de la glande mammaire renferment du lait.

Les capsules surrénales sont très augmentées de volume et pèsent 0 gr. 84.

A l'examen histologique, les modifications sont très marquées :

La glomérulée (1) est réduite à 12 assises de cellules, le protoplasma est peu abondant ;

La fasciculée (9) est très développée : l'état vacuaire prédomine, les cellules, surtout dans la couche profonde, apparaissent comme remplies du produit définitif d'excrétion et à ce niveau les capillaires sont très dilatés.

La réticulée (3) présente une sidérophilie tellement profuse que la différenciation à l'alun de fer doit être poussée très loin pour mettre en évidence des corps sidérophiles se détachant nettement du protoplasma banal : les cellules sont petites, entassées les unes contre les autres, séparées par des septa conjonctifs abondamment pourvus de capillaires sanguins.

Le liquide de FLEMMING colore en noir intense la partie tout à fait externe de la zone glomérulée ; le reste de la substance corticale a pris une teinte grise homogène.

Expérience II

Lapine vierge de 7 mois. Coït non fécondant le 11 août 1913.

Hystérectomie le 23 août, c'est-à-dire 12 jours après l'accouplement.

Au 17^e jour on sacrifie l'animal.

Les corps jaunes commencent à régresser.

La glande mammaire renferme du lait en petite quantité.

Les capsules surrénales ont réagi et pèsent 0 gr. 55.

La glomérulée (1) est aussi réduite que dans l'expérience I.

La fasciculée (7) est bien développée, les cellules mesurent 20 à 22 μ .

La réticulée (3) renferme des corps sidérophiles.

Ces deux expériences démontrent donc qu'un traumatisme utérin, dans le cas présent, une *hystérectomie* est capable, sans engendrer d'éléments cellulaires nouveaux, de déterminer une hypertrophie des capsules surrénales en présence du corps jaune.

Avant de tirer des conclusions de ces expériences, il importe de rechercher si l'hystérectomie est capable chez une lapine au repos sexuel complet, c'est-à-dire, *en l'absence du corps jaune*, d'engendrer des modifications surrénaliennes ; c'est pourquoi nous avons institué une nouvelle série d'expériences dont nous ne donnerons que deux observations, les résultats ayant toujours été identiques.

4^e SÉRIE D'EXPÉRIENCES

Hystérectomie chez des lapines vierges.

Expérience I

Lapine vierge de 6 mois 1/2.

Hystérectomie le 20 août 1913.

Sacrifiée le 10 septembre, au 21^e jour.

Les surrénales pèsent 0 gr. 30, et n'ont subi aucun changement histologique appréciable.

Expérience II

Nous avons attendu 45 jours entre l'hystérectomie et l'examen des capsules surrénales. Celles-ci pesaient 0 gr. 29.

Il résulte de ces expériences que la présence du corps jaune est indispensable pour que l'hypertrophie surrénalienne se manifeste.

La question qui reste enfin à résoudre est la suivante : *le corps jaune doit-il exercer son activité pendant toute la durée de sa période d'évolution pour que cette hypertrophie apparaisse ?*

Nous avons effectué dans ce but de nouvelles recherches :

5^e SÉRIE D'EXPÉRIENCES

Dans ces expériences, nous avons, après hystérectomie préalable, sacrifié des lapines dont les corps jaunes :

- 1) Ou bien n'avaient pas atteint le 14^e jour de leur évolution ;
- 2) Ou bien avaient été supprimés avant cette date par une *castration double* ;
- 3) Ou enfin avaient atteint leur période d'involution.

Expérience I

Lapine de 7 mois. Coït non fécondant le 22 août 1913.
Hystérectomie le 23 août.

Les capsules surrénales sont examinées 10 jours après l'apparition des corps jaunes et ne présentent aucune modification visible soit macroscopiquement, soit histologiquement. Elles pèsent 0 gr. 33, c'est-à-dire le poids que l'on observe chez une lapine au repos sexuel.

Expérience II

Lapine vierge soumise à un coït non fécondant le 22 mars 1914.

Au 9^e jour, *hystérectomie* et *castration*.

Au 22^e jour on sacrifie l'animal.

Les glandes mammaires sont régressées, sans lait.

Les capsules surrénales pèsent 0 gr. 30, et n'ont par conséquent nullement réagi.

Expérience III

Lapine vierge de 10 mois. Coït non fécondant le 2 avril 1914.

Hystérectomie au 17^e jour qui suit le coït (le corps jaune a exercé son activité pendant 14 jours).

On tue l'animal au 23^e jour.

Un peu de lait s'écoule à la section des mammelles.

Les capsules surrénales pèsent 0 gr. 52 et présentent à l'examen histologique une réaction nette :

Glomérulée . . .	1
Fasciculée . . .	7
Réticulée . . .	2,5

Ces dernières expériences démontrent que la réaction surrénalienne au traumatisme expérimental n'apparaît que si le corps jaune a manifesté son activité sécrétoire pendant les 14 jours que dure sa période d'activité.

Or, nous avons vu que la sécrétion du corps jaune ne déterminait pas à elle seule l'hypertrophie des capsules surrénales. Nous pouvons dès lors affirmer que si le corps jaune ne conditionne pas cette hypertrophie, il agit cependant sur les capsules surrénales en les « sensibilisant » à l'action de facteurs qui, sans lui, seraient inefficaces.

Nous ne pouvons mieux comparer cette action du corps jaune qu'à celle d'un ferment normal de l'intestin, l'*entérokinase*. Celle-ci est incapable de démolir la molécule albuminoïde, mais cependant sa présence est indispensable pour que le facteur direct de cette démolition, la trypsine pancréatique, puisse agir ; de même que l'*entérokinase* sensibilise les peptones et propeptones à l'action « protéolytique » de la trypsine, de même le corps jaune sensibilise les capsules surrénales à l'action des facteurs directs de l'hypertrophie surrénalienne.

Le rôle du *corps jaune* étant connu, il nous faut maintenant étudier celui des deux autres facteurs qui apparaissent dans la deuxième phase de la gestation et qui sont le *placenta* et le *fœtus*. Nous commencerons par l'étude du *placenta*.

b) *Le placenta est-il susceptible de déterminer l'hypertrophie des capsules surrénales dans la 2^e partie de la gestation,*

Pour étudier le rôle que peut jouer le placenta dans l'hypertrophie gravidique des capsules surrénales, il est nécessaire de l'envisager à l'exclusion des deux autres facteurs susceptibles d'intervenir dans cette hypertrophie, à savoir le fœtus et le corps jaune.

Mais cette distinction n'est toutefois pas suffisante ; le placenta lui-même se compose de 2 parties essentiellement distinctes qui ont chacune une individualité propre et par conséquent une action particulière ; c'est d'une part le *placenta maternel* et d'autre part le *placenta fœtal*.

Ces deux formations peuvent avoir sur les capsules surrénales une influence spéciale et c'est pourquoi nous devons les envisager à part.

α. Placenta maternel

Il est possible, comme nous l'avons vu précédemment, de faire apparaître chez une lapine, des *éléments placentaires maternels* à l'exclusion du fœtus ; par contre, la présence du corps jaune est indispensable. Mais, comme d'autre part, nous connaissons maintenant le rôle du corps jaune dans l'hyperfonctionnement surrénalien, il nous est possible d'étudier le rôle propre du placenta maternel.

LÆB est le premier, qui ait pu faire apparaître chez la lapine des proliférations épithéliales

semblables aux éléments placentaires normaux ; en pratiquant des incisions utérines chez des lapines dont les corps jaunes avaient atteint au moins le 3^e jour de leur développement et n'avaient pas dépassé le 9^e, il a réussi à déterminer l'apparition dans l'utérus, de cellules multinucléées et de cellules à glycogène analogues à celles du placenta normal ; ces cellules augmentent de nombre et de volume pendant une période relativement courte qui ne dépasse pas 6 à 8 jours, elles régressent très rapidement et finissent par disparaître complètement.

Nous avons repris les expériences de LÆB et nous avons constaté en opérant dans les mêmes conditions, la présence dans l'utérus d'éléments cellulaires nouveaux dont l'existence n'a jamais dépassé une période de 8 jours.

Nous avons examiné les capsules surrénales à des intervalles variant de 3 à 15 jours après l'apparition de ces éléments et les résultats que nous avons observés sont consignés dans la série des observations suivantes.

Expérience I

Lapine de 6 mois 1/2. Coït non fécondant le 4 août 1912.

Incisions utérines le 7 août, c'est-à-dire trois jours après l'apparition des corps jaunes.

L'animal est sacrifié le 12 août, au 8^e jour.

L'utérus est congestionné, turgescence ; les plaies utérines sont remplacées par des bourgeons charnus qui ont été fixés dans le liquide de Bouin.

Les ovaires renferment de beaux corps jaunes.

La glande mammaire est rose, bien vascularisée.

Les capsules surrénales pèsent 0 gr. 27.

A l'examen histologique, les bourgeons utérins montrent quelques cellules multinucléées et des cellules à glycogène.

Les capsules surrénales ne présentent aucun signe d'hyperfonctionnement : la glomérulée (4) forme une large bande sombre, plus étendue que la fasciculée (3) et surtout que la réticulée (2).

Expérience II

Lapine de 8 mois. Coït non fécondant, le 7 mars 1913.

Le 15 mars, c'est-à-dire 8 jours après l'apparition des corps jaunes, incisions longitudinales des cornes utérines.

Le 21 mars, c'est-à-dire au 14^e jour, l'animal est sacrifié.

La corne utérine droite s'est refermée sans trace de cicatrice ; la corne utérine gauche renferme de gros bourgeons qui ont été fixés.

Les corps jaunes sont volumineux (4^{mm} de diamètre).

Les capsules surrénales pèsent 0 gr. 44.

A l'examen histologique, le bourgeon utérin renferme des cellules multinucléées et des cellules à glycogène (formations qu'on retrouve dans le placenta maternel).

La capsule présente des signes d'hyperactivité ; la zone fasciculée (7) est bien développée ; les alvéoles sont larges, surtout à la partie interne de cette zone où un grand nombre d'entre elles sont fusionnées, et for-

ment de véritables vacuoles ; la glomérulée (2) et la réticulée (2,5) au contraire, sont réduites de dimensions au profit de la zone moyenne. Il y a dans la partie profonde de la réticulée quelques mitoses. En somme, ces capsules surrénales présentent une réaction tout à fait analogue à celle qu'on rencontre dans la gestation.

Expérience III

Lapine de 10 mois, vierge. Coït non fécondant, le 2 avril 1913.

Incisions utérines au 8^e jour.

L'animal est sacrifié au 19^e jour.

Il est impossible de voir sur l'utérus des traces des anciennes incisions utérines et l'examen histologique ne permet de retrouver aucun élément placentaire.

Les corps jaunes sont pâles, en voie d'atrophie, mais toutefois très visibles encore.

Les capsules surrénales pèsent 0 gr. 50 et rapellent au microscope les caractères que nous avons énumérés dans l'expérience précédente.

Expérience IV

Lapine de 10 mois, vierge. Coït non fécondant, le 3 mai 1913.

Incisions utérines 8 jours après l'apparition des corps jaunes.

L'animal est sacrifié au 23^e jour.

Les ovaires sont volumineux ; les corps jaunes sont régressés, à peine visibles, mais par contre des folli-

cules de DE GRAAF ont pris naissance et sont en voie de maturité.

L'utérus est pâle et a repris l'aspect qu'il a au repos sexuel.

Les capsules surrénales sont grosses ; elles pèsent 0 gr. 75 et présentent à l'examen histologique les signes de l'hyperfonctionnement gravidique.

La glomérulée (1,5) est claire ; le protoplasme est dissous en regard des septa conjonctifs.

La fasciculée (6) est la plus développée des zones corticales ; ses éléments sont hyperplasiés et mesurent jusqu'à 25 μ .

La réticulée (4) a pris part, elle aussi, au développement de la substance corticale.

En somme, les changements histologiques sont considérables et témoignent d'une activité réactionnelle évidente.

Si nous comparons ces expériences entre elles, nous pouvons en extraire les faits principaux suivants :

a) L'expérience I permet de constater que l'apparition des éléments placentaires n'a déterminé aucune modification des capsules surrénales (0 gr. 27).

b) Dans l'expérience II, les cellules à glycogène et les cellules multinucléées, sont en très grand nombre ; cette formation a atteint son maximum de développement, le corps jaune d'autre part est à la fin de sa période d'état et néanmoins les capsules surrénales ont peu réagi et ne pèsent que 0 gr. 44.

c) Dans l'expérience III, il ne reste plus au sein de l'utérus aucun élément placentaire, d'autre part le corps jaune est au 5^e jour de sa période de régression

et les capsules surrénales présentent une hypertrophie évidente (0 gr. 50).

d) Enfin dans l'expérience IV, l'utérus a repris son aspect qu'il a au repos fonctionnel, les corps jaunes sont à peu près disparus et les modifications surrénales sont cependant intenses (0 gr. 75).

Pour pouvoir interpréter de pareils résultats, il importe de les comparer avec ceux que nous avons obtenus en exerçant sur l'utérus, en présence de corps jaunes actifs, un traumatisme non susceptible d'engendrer d'éléments placentaires.

Or, les résultats sont absolument superposables, les réactions surrénales sont les mêmes, aussi intenses dans un cas que dans l'autre ; elles apparaissent en même temps et atteignent leur maximum à la même époque ; d'autre part les conditions dans lesquelles sont faites ces deux sortes d'expériences sont absolument identiques, les éléments placentaires excepté : par conséquent il est vraisemblable que ces éléments n'agissent pas par eux-mêmes et que l'hypertrophie surrénale dans ces dernières expériences est due simplement au traumatisme utérin qui leur a donné naissance ; du reste on comprendrait mal que ces formations cellulaires puissent avoir leurs effets maxima quand depuis longtemps elles ont complètement disparu : nous sommes donc amenés à conclure que les *éléments placentaires normaux* qui sont absolument analogues à ceux que nous avons fait apparaître expérimentalement « ne déterminent pas l'hypertrophie gravidique des capsules surrénales ».

β. *Placenta foetal*

Pour connaître l'action du *placenta foetal*, il est nécessaire de réaliser des expériences dans lesquelles il existe en l'absence de fœtus; or s'il est possible de faire apparaître, sans que le fœtus soit présent, des éléments placentaires maternels il n'en est pas de même en ce qui concerne les éléments placentaires fœtaux; l'apparition du placenta fœtal est intimement liée à la fixation de l'œuf; mais WEYMEERSCH a vu qu'il était possible de l'entretenir, de le faire vivre une fois apparu, sans que le fœtus restât présent.

Cet auteur soumet des lapines à un coït fécondant, puis 10 à 11 jours après la fécondation, quand les embryons ont acquis un certain développement, il incise, après laparotomie médiane, la paroi antimesométriale de tous les renflements que présentent les cornes utérines, sur une longueur de 3 à 4 mm.; la paroi est mince et par conséquent le traumatisme est minime; dès que l'incision est faite, l'embryon apparaît et il est extrait avec une partie de ses annexes au moyen d'une pince fine. En sacrifiant ces lapines, 7 ou 8 jours après l'opération, WEYMEERSCH a pu se rendre compte que les incisions étaient refermées et que les renflements avaient considérablement augmenté de volume; en ouvrant ces renflements, il y constate la présence d'un placenta bien développé et plus volumineux même qu'au cours d'une gestation normale.

Nous avons repris ces expériences et nous avons pu nous rendre compte également que *le placenta* pouvait se développer *en l'absence d'embryons*.

Expérience I

Lapine de 9 mois fécondée le 9 juin 1912.

Ablation des embryons (au nombre 6) le 19 juin, c'est-à-dire 10 jours après la fécondation.

L'animal est sacrifié le 30 juin, c'est-à-dire 11 jours après l'ablation des embryons et 21 jours après la fécondation.

Placentas volumineux, non décollés.

Les capsules surrénales pèsent 0 gr. 60 et ont à l'examen histologique tous les signes d'une hyperactivité réactionnelle marquée.

La glomérulée (2,5) est peu développée bien que ses cellules (14 à 16 μ) sont plus volumineuses qu'à l'état de repos fonctionnel.

La fasciculée (8) est bien développée et empiète largement sur les zones voisines : les cellules qui la composent (22 à 25 μ) sont claires, les alvéoles sont distendues, souvent fusionnées en vacuoles.

La réticulée (1) est réduite à une mince bande que teinte fortement l'éosine ou l'orange et qui se distingue très nettement de la coloration violette intense qu'a prise la substance médullaire avec l'hématéine.

Expérience II

Lapine de 8 mois fécondée le 9 avril 1912.

Ablation des embryons le 18 avril.

L'animal est sacrifié le 2 mai : c'est-à-dire 14 jours après la suppression des embryons.

Les incisions utérines sont parfaitement cicatrisées, sauf une à travers laquelle le placenta fait hernie.

Les capsules surrénales pèsent 0 gr. 65. Les modifications histologiques sont aussi très marquées : la zone moyenne (6,5) est plus développée que la zone interne (3,5) et surtout que la zone externe (1,5).

Expérience III

Lapine de 10 mois fécondée le 27 avril 1912.

Ablation des embryons (au nombre de 8) le 7 mai.

L'animal est sacrifié le 25 mai, c'est-à-dire 18 jours après que les embryons ont été enlevés.

Les renflements mésométriaux sont très volumineux. Les capsules surrénales pèsent 0 gr. 80.

Expérience IV

Lapine de 10 mois fécondée le 18 mars 1912.

Ablation des embryons (au nombre de 11) le 29 mars.

L'animal est sacrifié le 18 avril, c'est-à-dire 20 jours après la suppression des embryons et 30 jours après la fécondation.

Les placentas sont volumineux, les cornes utérines turgescentes.

Les capsules surrénales sont très grosses et pèsent 1 gr. 25 (poids maximum que nous ayons jamais obtenu au cours de nos recherches).

L'hyperactivité cellulaire est la plus marquée que nous ayons jamais eue l'occasion d'enregistrer (voir fig. 2, 3, 4. Pl. IV).

La glomérulée (1) est réduite à quelques assises de cellules excessivement pauvres en protoplasma banal.

La fasciculée (10) présente son maximum de développement ; elle peut être facilement divisée en deux couches :

Une couche externe ou couche spongieuse : les alvéoles sont distendues, les cellules sont volumineuses (26 à 30 μ).

Une couche interne ou vacuolaire ; les cellules ne sont plus que de vastes cribles remplis du produit définitif d'excrétion, les vaisseaux sont dilatés.

La réticulée (5) a pris en partie les caractères structuraux de la zone moyenne sauf au niveau de sa couche profonde où les cellules sont nombreuses, entassées les unes contre les autres.

En résumé les faits essentiels qui se dégagent de ces quatre expériences sont les suivants :

1° Les embryons sont enlevés avec le minimum de traumatisme, à une date fixe (10 jours après le coït fécondant qui leur a donné naissance).

2° Les capsules surrénales sont ensuite examinées dans un délai variant de 10 à 20 jours après l'ablation des embryons, c'est-à-dire 20 ou 30 jours après la fécondation, et les résultats que nous observons se traduisent par une hypertrophie très marquée de ces glandes, augmentant nettement au fur et à mesure qu'on les examine à une date plus éloignée de celle où on a enlevé les embryons.

Il est bien certain que le fœtus est étranger à cette hypertrophie puisqu'il est enlevé quelques jours après la fixation de l'œuf ; par conséquent la cause doit en être

cherchée ou bien dans le *traumatisme utérin* qui a libéré les embryons, ou bien dans la *présence du placenta* qui a continué à se développer dans les conditions que l'on sait.

Un *traumatisme utérin* est en effet capable, nous le savons, de réagir sur les capsules surrénales à condition toutefois que celles-ci soient sensibilisées par la sécrétion du corps jaune, or cette condition existe dans ces dernières expériences ; mais ce traumatisme doit être suffisamment intense ; une hystérectomie ou bien des incisions intéressant la presque totalité des cornes utérines, au niveau non seulement de leur musculuse mais encore de leur muqueuse, sont nécessaires pour obtenir une réaction surrénalienne.

Mais nous n'avons fait pour enlever les embryons que de minimes incisions de 3 à 4 mm. et au niveau seulement de la paroi antimésométriale des renflements.

De plus la réaction que l'on obtient après l'hystérectomie n'est jamais ni aussi intense, ni surtout aussi prolongée que celle que nous avons obtenue après l'ablation des embryons : elle n'est pas aussi intense, puisque le poids le plus fort que nous ayons enregistré dans le premier cas n'a jamais dépassé 0 gr. 84 tandis que dans le deuxième il a atteint 1 gr. 25 ; mais surtout elle n'est pas aussi prolongée et si nous nous reportons à des expériences antérieures, nous voyons que 15 à 18 jours après l'hystérectomie, les capsules surrénales ont déjà régressé, tandis que 20 jours après l'ablation des embryons le poids des capsules surréna-

les est le plus fort que nous ayons eu l'occasion d'observer (1 gr. 25).

Par conséquent quand bien même le traumatisme utérin expliquerait l'hypertrophie qui se manifeste dans les 15 jours qui suivent l'ablation des embryons, il perd toute sa valeur après cette date et c'est à un autre facteur qu'il faut rapporter cette réaction si considérable des capsules surrénales; or la seule formation en présence est *le placenta*. Cette formation qui, comme nous le savons, peut continuer à se développer en l'absence des embryons, est composée de deux sortes d'éléments cellulaires bien différents; les éléments placentaires maternels et les éléments placentaires fœtaux.

La question qui reste à résoudre est celle de savoir la part qui revient à chacun de ces éléments dans l'énorme développement qu'ont acquis les capsules surrénales. Nous avons suffisamment démontré dans des expériences antérieures que les éléments maternels du placenta sont incapables de déterminer l'hypertrophie gravidique des surrénales; en dernière analyse la présence du placenta fœtal est donc la seule cause capable d'expliquer la réaction que nous avons obtenue dans nos dernières expériences.

Pouvons nous conclure de ces expériences à ce qui se passe au cours de la gestation normale et dire que « *l'hypertrophie dans la seconde moitié de la gestation est déterminée par le placenta fœtal* » ? Cette manière de voir nous semble justifiée, puisque dans un cas comme dans l'autre, les modifications pondérales et histologiques sont les mêmes aux mêmes périodes (il suffit pour s'en rendre compte de comparer les poids que

présentent les capsules surrénales à *des époques semblables* dans la gestation normale et dans nos dernières expériences où le placenta fœtal seul est présent).

Mais de quelle nature est l'action du placenta fœtal ?

Il ne s'agit pas évidemment d'une simple excitation mécanique due à une irritation exercée sur les nerfs utérins, cette excitation mécanique est bien faible et en tous cas incapable de produire une réaction aussi marquée que celle que nous avons observée ; de plus elle n'est pas spéciale au placenta fœtal, le placenta maternel et le fœtus l'exercent également.

Il s'agit vraisemblablement comme nous l'avons supposé pour l'œuf avant sa fixation, d'une *excitation chimique* engendrée par un produit spécial, une hormone spécifique sécrétée dans les *cellules placentaires*.

c) *Le fœtus est-il susceptible de déterminer l'hypertrophie des capsules surrénales dans la deuxième partie de la gestation.*

Ce que nous savons des expériences précédentes, permet d'affirmer qu'il n'en est rien, puisque sa suppression n'empêche nullement les capsules surrénales de continuer à s'hypertrophier, et que cette hypertrophie après son ablation, est égale, sinon supérieure à celle que l'on observe au cours de la gestation normale.

En résumé, si l'on veut étudier chez la lapine le déterminisme de l'hypertrophie gravidique des capsules surrénales il importe de diviser la gestation en deux périodes :

Une *première période* qui précède la fixation de l'œuf et qui dure 7 jours, une *deuxième période* qui commence avec l'apparition du placenta et prend fin au 30^e jour avec l'expulsion des fœtus.

Cette distinction est non seulement justifiée, mais nécessaire parce qu'elle seule permet d'établir la valeur spécifique de deux formations différentes dont l'action est néanmoins la même. En effet l'œuf dans la première partie de la gestation, le *placenta fœtal* dans la deuxième partie, exercent la même influence sur les capsules surrénales dont ils déterminent l'hyperfonctionnement.

Mais par contre cette distinction ne met pas en relief un facteur dont l'importance quoique d'ordre différent ne le cède en rien à celle de l'œuf ou du placenta fœtal, nous voulons parler du *corps jaune*. Cette glande qui apparaît avec la fécondation, a sur les capsules surrénales par sa sécrétion interne, et pendant les 14 jours que dure son évolution, une action spéciale qui les prépare à réagir aux facteurs directs de leur hypertrophie ; la sécrétion interne du corps jaune a la valeur d'une « *sensibilisatrice* » spécifique. Cette action ne peut être mise toutefois en évidence que par l'expérimentation : nous avons établi qu'une simple excitation mécanique exercée sur l'utérus, suffisait à entraîner une réaction notable des capsules surrénales à condition toutefois que ces glandes aient subi au préalable cette « *sensibilisation* » spécifique du corps jaune ; ce fait nous autorise à croire que l'excitation chimique produite par l'œuf ou le placenta fœtal n'a d'action sur les capsules

surrénales, qu'autant que celles-ci ont été « sensibilisées » par le corps jaune.

Telle est la conception que nous nous faisons du déterminisme de l'hyperfonctionnement gravidique des capsules surrénales et qui est bien différente de celle admise par la plupart des biologistes qui ne voient dans cet hyperfonctionnement qu'une exaltation de la fonction normale de ces glandes, la *fonction antitoxique* : l'organisme maternel a à lutter, à se défendre, disent-ils, contre une augmentation des produits de déchets, contre une nouvelle source de toxines qu'engendre l'apparition d'un organisme nouveau, le fœtus, et cette hyperintoxication ne peut que retentir sur la glande antitoxique par excellence, la capsule surrénale qui y répond en s'hypertrophiant; telle est la théorie qui prétend expliquer l'hyperactivité surrénalienne au cours de la gestation.

Nos expériences infirment cette manière de voir. Nous avons suffisamment montré que l'absence du fœtus ne modifiait nullement l'hypertrophie des capsules surrénales; or, si la théorie admise jusqu'à présent était vraie, la suppression de la cause devrait entraîner la suppression de l'effet, la source de toxines étant supprimée, la glande antitoxique devrait régresser.

D'autres preuves encore s'accumulent contre cette théorie et démontrent que la capsule surrénale est capable de réagir à certains produits toxiques, mais non pas à d'autres; si, comme nous l'avons vu dans l'historique de cette deuxième partie, certains poisons d'origine musculaire, certaines toxines microbiennes

(diphthérique, rabique) sont capables à petites doses de déterminer une hypertrophie fonctionnelle des capsules surrénales, nous avons pu nous rendre compte que d'autres substances, certainement toxiques, ne produisaient aucune réaction ; nous avons injecté à plusieurs reprises dans la cavité péritonéale de lapins, des doses élevées d'extraits troubles de muscle utérin ou de foie de lapine gestante, et ces injections quoique parfaitement resorbées sont restées inefficaces.

Bien plus des résorptions abondantes de produits de déchets engendrés dans l'organisme restent sans action sur les capsules surrénales de cet organisme : nous avons pu constater ce fait en suivant l'involution de l'*utérus*, de la *glande mammaire*, de la *trompe*, qui se manifeste après un coït non fécondant, dès que le corps jaune régresse.

Il y a *dans l'utérus* des phénomènes nécrobiotiques intenses, une diapédèse abondante de leucocytes dont le rôle est d'absorber les détritits cellulaires provenant de la dégénérescence des cellules épithéliales.

Dans la *glande mammaire*, les phénomènes involutifs sont au moins aussi marqués : ANCEL et BOUIN ont pu suivre au microscope une fonte totale de certains lobes glandulaires ; les acinis et les canaux excréteurs sont réduits à des amas irréguliers ou à des trainées de noyaux en dégénérescence ; l'épithélium des canaux galactophores desquame et les détritits cellulaires tombent en grand nombre dans la lumière du conduit.

Enfin la *trompe utérine* subit elle aussi un processus involutif qui suit la désagrégation des produits de sécrétion.

Or ces résorptions se produisent en même temps et si, pendant qu'elles s'accomplissent, on examine les capsules surrénales, on ne constate aucune modification soit pondérale, soit histologique qui indique de la part de ces glandes une réaction à ces phénomènes nécrobiotiques.

Tous ces faits nous permettent d'affirmer qu'il n'y a pas lieu de considérer l'hypertrophie gravidique des capsules surrénales comme déterminée par l'exaltation de la fonction antitoxique. Si ces glandes s'hypertrophient au cours de la grossesse, c'est qu'elles réagissent à un produit spécial, nous dirons même à une hormone spécifique sécrétée par l'*œuf* dans la première partie de la gestation, par le *placenta fœtal* dans la deuxième partie. Cette sécrétion, de nature indéterminée jusqu'à présent, est en tous cas très spéciale et il semble bien qu'elle n'agisse que sur des glandes « sensibilisées » par le corps jaune.

En somme l'hypertrophie gravidique de la capsule surrénales n'est pas plus due à l'exaltation de la fonction antitoxique que l'hypertrophie gravidique d'autres glandes à sécrétion interne auxquelles on ne reconnaît pas de rôle antitoxique (corps thyroïde, hypophyse).

Nous pensons d'une façon générale que le produit de conception agit sur l'organisme maternel par l'intermédiaire des glandes à sécrétion interne de cet organisme.

Ce produit de conception sécrète des substances spécifiques, qui agissent sur les glandes à sécrétion interne maternelles et en déterminent l'hypertrophie ; à leur tour ces glandes hypertrophiées déterminent

dans l'organisme maternel des modifications qui en intéressent « toutes les fibres, toutes les cellules » suivant l'expression de RIBEMONT-DESSAIGNES.

En ce qui concerne les capsules surrénales, nos recherches nous ont amené à conclure que ces substances spécifiques sont sécrétées par l'*œuf avant sa fixation* et le *placenta fœtal*, leur action étant rendue possible par une « sensibilisatrice », la sécrétion interne du *corps jaune*.

TROISIÈME PARTIE

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Nous diviserons nos conclusions en deux paragraphes relatifs aux deux parties de notre travail.

I. — Histologie et cytologie des glandes surrénales dans la gestation

Les capsules surrénales présentent chez le lapin au cours de la gestation des modifications *macroscopiques*, *histologiques* et *cytologiques* à peu près constantes : sur 35 cas observés, trois seulement ont été négatifs, les capsules surrénales ressemblaient en tous points à celles de la lapine vierge au repos sexuel complet.

Au SIMPLE ASPECT OBJECTIF ces modifications se traduisent par une augmentation de volume et une augmentation de poids de ces glandes.

Cette hypertrophie s'accroît au fur et à mesure que l'état de gestation est plus avancé : déjà visible au 5^e jour qui suit la fécondation, elle est plus marquée à mi-terme de la gestation et atteint en général son apogée au 30^e jour, c'est-à-dire à l'époque de la mise-bas. Le poids des capsules surrénales qui ne dépasse pas 0 gr. 32 chez une lapine vierge saine de 7 à 10 mois atteint au 8^e jour de la gestation une moyenne de 0 gr. 48, au 20^e jour 0 gr. 60, et au 30^e jour 0 gr. 80 ; dans ce dernier cas nous l'avons vu descendre à 0 gr. 57, mais nous l'avons vu s'élever à 1 gr. 05.

A l'EXAMEN HISTOLOGIQUE ces modifications sont également très nettes : elles n'intéressent que la substance corticale, la substance médullaire ne prenant aucune part à l'hypertrophie gravidique.

Les trois zones de la substance corticale, à savoir la zone glomérulée ou zone externe, la zone fasciculée ou zone moyenne, la zone réticulée ou zone interne, se développent dans la gestation par des divisions cellulaires, et aussi par une hyperplasie des éléments qui les composent.

Au fur et à mesure que la gestation est plus avancée, l'hyperplasie cellulaire est plus accentuée, les figures de division sont plus rares.

Des trois zones de la substance corticale, c'est la zone moyenne ou zone fasciculée qui se développe le plus : à la fin de la gestation, elle envahit les 3/4 du cortex et cet accroissement considérable se fait par un double processus :

En premier lieu, par une augmentation de volume des cellules préexistantes, dont les dimensions sont

à la fin de la gestation près de trois fois ce qu'elles sont au repos fonctionnel ;

En deuxième lieu, par un envahissement des zones contiguës qui prennent en partie les mêmes caractères structuraux qu'elle, à savoir cette *architecture alvéolaire* caractéristique de la zone fasciculée ; cet envahissement peut être tel que dans certains cas, quand l'hyperfonctionnement est à son comble, la zone réticulée, mais surtout la zone glomérulée, sont réduites à quelques assises cellulaires (voir fig. 2, pl. I).

L'EXAMEN CYTOLOGIQUE révèle au cours de la gestation une activité sécrétoire intense à laquelle prennent part le *cytoplasme* et le *noyau* et qui aboutit à l'élaboration d'un produit complexe qui sera rejeté dans le courant sanguin.

Le *cytoplasme* présente des différenciations les plus variées dont l'abondance croît avec l'âge de la gestation (corps sidérophiles, mitochondries, cellules claires et cellules sombres, vacuoles et canalicules intracytoplasmiques, fentes intercellulaires).

Le *noyau* offre des variations de forme, de chromatinité qui indiquent assez la part qu'il prend au travail cellulaire.

La mise en jeu de cette activité se traduit par l'élaboration de *granulations graisseuses* banales dont l'existence n'est que passagère et d'un produit définitif plus complexe, de *substances lipo-cholestériques*, fabriquées au sein de la zone fasciculée, la zone vraiment active du cortex, et rejetées ensuite dans les capillaires péricellulaires.

II. — Déterminisme de l'hypertrophie gravidique des capsules surrénales

Cette question ne peut être résolue chez le lapin que si la période de gestation de cet animal est divisée en deux phases :

1° Une première phase qui commence avec la fécondation et se termine quand l'œuf fécondé se fixe dans l'utérus (début du 8^e jour).

2° Une deuxième phase qui commence avec la fixation de l'œuf et se termine avec l'expulsion des fœtus (30^e ou 31^e jour).

Dans la première phase, les facteurs nouveaux qui apparaissent dans l'organisme maternel et qui sont susceptibles d'influencer l'hypertrophie des capsules surrénales sont au nombre de deux : 1° une glande qui naît au sein de l'ovaire, le *corps jaune*, et 2° l'*œuf fécondé*.

Dans la deuxième phase de la gestation une nouvelle formation prend naissance avec la fixation de l'œuf, c'est le *placenta*, ce qui porte à trois le nombre des facteurs de cette deuxième phase : 1° le *corps jaune*, 2° le *placenta*, 3° le *fœtus*.

a) *Etude des facteurs susceptibles de déterminer l'hypertrophie des capsules surrénales dans la première phase de la gestation.*

Ces facteurs sont au nombre de deux : 1° le *corps jaune*, 2° l'*œuf fécondé*.

1° Pour étudier le *corps jaune* à l'exclusion de l'œuf,

il importe de le faire apparaître seul dans un organisme « neuf ». Or, le coït stérile répond à ces conditions et détermine l'apparition au sein de l'ovaire de corps jaunes dont la valeur fonctionnelle est en tous points semblable à celle des corps jaunes de la gestation ; leur durée d'activité est la même (14 jours) ; leur action sur l'utérus, la glande mammaire, la trompe, est identique.

Les capsules surrénales examinées pendant *les sept premiers jours* de cette période d'activité ne subissent aucune modification, par conséquent leur « hypertrophie n'est pas sous la dépendance du corps jaune ».

Mais le corps jaune exerce par sa sécrétion interne une action indirecte sur les capsules surrénales, qu'il « sensibilise » à l'action des facteurs directs de l'hypertrophie de ces glandes. Ainsi une excitation mécanique exercée sur les nerfs utérins (hystérectomie) reste sans action sur les capsules surrénales d'une lapine vierge au repos sexuel, tandis qu'elle amène l'hypertrophie de ces glandes chez une lapine dont les ovaires renferment des corps jaunes en activité.

2° Le corps jaune n'étant pas le facteur direct de l'hypertrophie des capsules surrénales dans la première phase de la gestation, c'est évidemment dans l'*œuf fécondé*, le seul facteur nouveau qui reste à cette phase, qu'il faut en chercher la cause.

Mais l'œuf fécondé gagne l'utérus à la fin du 3^e jour qui suit la fécondation, et peut exercer avant sa fixation (début du 8^e jour), une action sur l'utérus, qui, secondairement, retentira sur les capsules surrénales.

Une expérience permet d'éviter des échanges possibles entre l'utérus et l'œuf fécondé : elle consiste à ligaturer, 24 heures après un coït fécondant, les trompes au niveau de l'utérus, et à laisser l'œuf ainsi emprisonné jusqu'à la fin de la première phase de la gestation. Or, à cette époque, et dans ces conditions expérimentales, les capsules surrénales présentent une hypertrophie manifeste (0 gr. 50 environ).

Cette même expérience pratiquée chez une lapine vierge ou soumise à un coït stérile, ne détermine aucune modification surrénalienné.

Donc « *l'œuf avant sa fixation est bien le facteur direct de l'hypertrophie des capsules surrénales* ».

b) *Etude des facteurs susceptibles de déterminer l'hypertrophie des capsules surrénales dans la 2^e phase de la gestation.*

Ces facteurs sont au nombre de 3 : 1° le *corps jaune*, 2° le *placenta*, 3° le *fœtus*.

1°) *Action du corps jaune.* Elle est identique à celle qu'il présente pendant la 1^{re} phase (7 premiers jours de la gestation), c'est-à-dire qu'il n'exerce aucune action directe sur les capsules surrénales pendant la fin de sa période d'activité (du 8^e au 14^e jour). Mais il conserve sa valeur de « sensibilisatrice » qui se manifeste du reste encore dans sa période d'involution, puisqu'à la suite d'une excitation mécanique faite au 17^e jour qui suit un coït stérile, les capsules surrénales s'hypertrophient encore.

2° *Action du placenta.* Il importe d'envisager séparément le rôle que peuvent jouer les éléments placentaires d'*origine maternelle* et les éléments placentaires d'*origine fœtale*.

a) *Placenta maternel.* Pour étudier son action, il est nécessaire de le faire apparaître seul à l'exclusion des facteurs dont nous ne connaissons pas encore l'action sur les capsules surrénales. Or, des incisions utérines faites en présence de corps jaunes actifs (du 5^e au 9^e jour de leur période d'évolution), sont capables de donner naissance à des éléments placentaires (cellules multinucléées et cellules à glycogène), analogues aux éléments placentaires maternels normaux de la gestation.

L'apparition de telles cellules au sein de l'utérus entraîne tardivement l'hypertrophie surrénalienne qui n'est pas supérieure à celle qu'engendre un traumatisme utérin (hystérectomie) qui ne fait apparaître aucun élément cellulaire nouveau.

Donc, « le placenta maternel ne semble pas tenir sous sa dépendance l'hypertrophie des capsules surrénales dans la 2^e phase de la gestation ».

b) *Placenta fœtal.* Le rôle du corps jaune et du placenta maternel étant connu, il importe d'étudier celui du placenta fœtal à l'exclusion du fœtus seul. Or, expérimentalement, il est impossible de faire apparaître des éléments placentaires fœtaux en l'absence de fœtus, mais il est possible (WEYMEERSCH et nous-même) de les entretenir une fois apparus, sans que le fœtus soit présent. Dans ces conditions, les éléments placentaires d'origine fœtale déterminent une hypertrophie des cap-

sules surrénales égale, sinon supérieure, à celle que l'on observe dans la gestation normale et par conséquent nous sommes autorisé à dire qu'ils constituent « un des facteurs directs de l'hypertrophie des capsules surrénales dans la 2^e phase de la gestation ».

3^o *Action du fœtus.* La suppression expérimentale du fœtus au cours d'une gestation n'interrompt pas l'évolution hypertrophique des capsules surrénales. Donc « le fœtus n'apparaît pas comme un facteur de cette hypertrophie dans la 2^e phase de la gestation ».

En résumé, chez le lapin, l'hypertrophie gravidique des capsules surrénales est sous la dépendance de différents facteurs ; le corps jauné ne la détermine pas, mais « sensibilise » ces glandes à l'action des facteurs qui la conditionnent et qui sont l'*œuf avant sa fixation* et le *placenta fœtal*.

Elle n'est pas due à une exaltation de la fonction antitoxique de ces glandes ; elle nous apparaît comme déterminée par les *substances spécifiques* que sécrètent l'œuf non fixé et le placenta fœtal.

Vu :

Nancy, le 11 Juillet 1914.

LE PRÉSIDENT DE THÈSE,
P. ANCEL.

Vu :

Nancy, le 11 Juillet 1914.

LE DOYEN,
E. MEYER.

Vu et permis d'Imprimer :

Nancy, le 18 Juillet 1914.

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE,
CH. ADAM.

Correspondant de l'Institut.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- ABELOUS et LANGLOIS. — Note sur la fonction des C. S. chez la grenouille. *Bull. Soc. Biol.*, 1891.
- *Bull. Soc. de Biol.*, 1891, et *Archives de Phys.*, 1892.
- Toxicité de l'extrait alcoolique du muscle des grenouilles décapsulées. *Bull. Soc. de Biol.*, 1892.
- ALBANÈSE. — Recherches sur la fonction des C. S. *Arch. ital. de Biol.*, 1892.
- La fatigue chez les animaux décapsulés. *Arch. ital. de Biol.*, 1892.
- ALBRECHT et WELTMANN. — Uber das Lipoid der Nebennierinde. *Wiener. Klin. Woch.*, 14. 483, 1911.
- ALEZAIS et PEYRON. — Contribution à l'étude de la capsule surrénale du cobaye. *Arch. de Physiologie normale et pathologique*, 1898.
- ALQUIER. — Etude histologique de l'hypertrophie expérimentale des C. S. *Gazette des Hôpitaux* 61, 1907.
- ANCEL et VILLEMIN. — Sur les causes de la menstruation. *C. R. Soc. Biol.*, 1907.
- ANCEL et BOUIN. — Rut et corps jaune chez la chienne. *C. R. Soc. Biol.*, T. LXV, 1908.
- Sur la fonction du corps jaune. I. Méthode de recherches.

- II. Action du corps jaune vrai sur l'utérus. III. Action du corps jaune vrai sur la glande mammaire. *C. R. Soc. Biol.* T. LXVI, 1909.
- Sur le développement de la glande mammaire pendant la gestation et sa cause. *Bull. Soc. des Sc. de Nancy*, 1911.
- ARNOLD J. — Ein Beitrag zu den feineren Studium und den Chemismus der Nebennieren, *Virchow's Archiv*. Bd. XXXV, 1866.
- ASHER. — Die innere Sekretion der Nebennieren. *Berliner Klinische Wochenschrift*, 1909.
- ATHIAS. — Sur certains corpuscules colorables du cytoplasma des cellules des ganglions spinaux des mammifères. *Archivos do Real Instituto Bacteriologico bamara Pestana*. T. II, fasc. I, 1908.
- BABES. — Observation sur la graisse surrénale. Comptes-rendus de l'Académie des Sciences de Paris, 8-IV, 1907.
- Les rapports entre la graisse, le pigment et les formations cristallines dans les capsules surrénales. *Comp -rend. Soc. de Biol.*, T. LXIV, 1908.
- BABES et JONESCU. — Distribution de la graisse dans les capsules surrénales. *Comp.-rend. Soc. de Biol.*, 1908.
- BARDIER et BONNE. — Sur les modifications produites dans la structure des surrénales par la tétanisation musculaire. *Journal de l'Anatomie*, n° 3, 1903.
- BERNARD et BIGART. — Sur les réactions histologiques générales des surrénales à certaines influences pathogènes expérimentales. *Comp.-rend. Soc de Biol.*, n° 38. T. LXIX, 1902.
- Quelques détails de la structure des glandes surrénales normales décelées par l'acide osmique. *Bulletin et Mémoires de la Société Anatomique*, n° 8, 1902.
- Note sur la graisse dans les capsules surrénales de l'homme. *Bulletin et Mémoires de la Société Anatomique*, n° 9, 1902.

- Réactions histologiques des surrénales au surmenage musculaire. *Comp.-rend. Soc. de Biol.*, n° 37. T. LXIX, 1902.
- Etude anatomique et pathologique des capsules surrénales dans quelques intoxications expérimentales. *Journal de physiologie et de pathologie générale*, n° 6. T. IV, 1902.
- Processus sécrétoires dans la substance corticale de la glande surrénale. *Comp.-rend. Soc. de Biol.*, n° 34. T. LIX, 1903.
- Etude anatomo-pathologique des capsules surrénales des tuberculeux. *Journal de physiologie et de pathologie générale*. T. VIII, n° 4, 1906.
- BERNARD, BIGART et LABBÉ. — Sur la sécrétion de lécithine dans les capsules surrénales. *Comp.-rend. Soc. de Biol.*, n° 3. T. LV, 1903.
- BIEDL. — Innere sekretion. Ihre physiologischen Grundlagen und ihre Bedeutung für die Pathologie, Wien, 1910, et 1913 nouvelle édition.
- BLAIR BELL. — Genitalfunktion und Drüsen mit innere Sekretion. *Zentralblatt für Gynækologie*, n° 29, 1913.
- BOGOMOLECZ. — Zur Frage über die Veränderungen der Nebennieren bei experimenteller Diphtherie, *Ziegler's Beiträge*, Bd. XXXVIII, H. 3, 1906.
- BOINET. — C. S. et neurine. *Bull. Soc. de Biol.*, 28 mars 1899.
- BONNAMOUR. — Recherches histologiques sur la sécrétion des capsules surrénales. *Compt.-rend. de l'association des Anatomistes*, 4^e session, Montpellier, 1902.
- Etude histologique des phénomènes de sécrétion chez les mammifères. Thèse Lyon, 1903.
- BONNAMOUR et POLICARD. — Notes historiques sur la capsule surrénale de la grenouille. *Comp.-rend. de l'association des Anatomistes*, 3^e session, Liège, 1903.
- BOUIN et ANGEL. — Recherches sur les fonctions du corps jaune gestatif. I. Sur le déterminisme de la préparation de l'utérus

- à la fixation de l'œuf. *Journal de physiologie et de pathologie générale*, n° 1, 1910.
- Glande mammaire et corps jaune. *Presse médicale*, n° 55, 1911.
- Sur l'existence d'une glande myométriale endocrine chez la lapine gestante. C. R. Assoc. des Anatomistes, Paris, 1911.
- Sur le rôle du corps jaune dans le déterminisme expérimental de la sécrétion mammaire. C. R. Soc. Biologie. T. LXXVI, 1914.
- BOUIN M. et P. — Développement de la cellule mère du sac embryonnaire des liliacées. *Arch. d'Anatomie microscopique*, 1898.
- BORTZ. — Nebenniere und Geschlecht karaktere. *Arch. fur Gynækol.* Bd 88, 1909.
- BROWN SÉQUARD. — Recherches expérimentales sur la physiologie et la pathologie des caps. sur. Comp.-rend. Acad. sciences, 1858, p. 422 et 452.
- Recherches sur la physiologie et la pathol. des C. S. *Arch. générales de médecine*, 1856.
- Recherches sur l'importance des fonctions des C. S. *Journal de physiologie*, 1858. T. I, page 160.
- V. BRUNN A. — Ein Beitrag zur Kenntniss des feineren Baues und der Entwicklungsgeschichte der Nebennieren. *Arch. f. mikr., anat.*, Bd. VIII, 1872.
- BULLOCH and SEQUEIRA. — On the relation of the suprénal capsules and to the sexualorgans. Transac. of. the. pathol. Soc. of London, LXVI. 2. 1905.
- CANALIS. — Contribution à l'étude du développement de la pathologie des capsules suprénales. Internationale Monatschrift für Anatomie und Physiologie. T. IV, 1887.
- CARLIER. — Note on the structure of the suprarenal capsule. *Anatomischer Anzeiger*. Bd. XIII, n. 12, 1893.
- CELESTINO DA COSTA A. — Sobre alguns pormenores de estruc-

- tura da capsula suprarenal dos Mammiferos, *Médecina contemporanea*, n. 13-25, Março a Junho, 1904.
- Cellulas chromaffins e adrenalina. *Revista synthetica. Polytechnia*, vol. 1. n° 3, 1905.
- Glandulas suprarenaes e suas homologas. Lisboa, 1905.
- La méthode de Ramon Cajal à l'argent réduit et les glandes. *Compt.-rend. du XV^e Congrès intern. de Medecine, Section 1, Anatomie*, 1906.
- Notes cytologiques sur les cellules corticales des glandes surrénales. *Compt.-rend. du XV^e Congrès intern. de Médecine, Section 1, Anatomie*, 1906.
- Sur la signification des « corps sidérophiles » de Guieysse dans les cellules cortico-surrénales. *Anatomischer Anzeiger*. Bd. XXXI, n° 2-3, 1907.
- Notes sur le noyau des cellules glandulaires à sécrétion interne. *Bulletin de la Société Portugaise des Sciences Naturelles*, vol. 1, fasc. 3, 1907.
- Sur la présence de corpuscules de Négri dans la surrénale du cobaye rabique. *Bulletin de la Société Portugaise des Sciences Naturelles*, vol. II, fasc. 1, 1908.
- Sur les lésions des capsules surrénales dans la rage. *Archivos do Real Instituto Bacteriologico bamara Pestana*, t. II, fasc. 3, 1909.
- Recherches sur l'histophysiologie des capsules surrénales. *Archives de Biologie*, XXVIII, 1913.
- Cytogénèse des glandes surrénales du cobaye. T. LXXVII, n° 21, 1914.
- CHARRIN et LANGLOIS. — Lésions des C. S. dans l'infection. *Bull. Soc. Biol.*, 1893, p. 812.
- Action antitoxique du tissu des C. S. *Bull. Soc. de Biol.*, 1894, p. 410.
- Du rôle des C. S. dans la résistance à certaines infections. *Bull. Soc. Biol.*, 1896, p. 708.

— Hypertrophie des C. S. par infection expérimentale. *Ibidem*, p. 131, 1896.

CHAUFFARD, GRIGAUT et LAROCHE. — Evolution de la cholestérinémie au cours de l'état gravidique et puerpéral. *L'obstétrique*, mai 1911.

— Fonction cholesterinégénique du corps jaune. *L'obstétrique*, mai 1912.

— L'hypercholestérinémie d'origine surrénale. *Presse médicale*, 28 déc. 1912.

CHIRIÉ. — *L'obstétrique*, n° 8, avril 1908.

— *L'obstétrique*, n° 5, mai 1911.

CIACCIO. — Comunicazione sopra i canaliculi di secrezione delle capsule soprarrenali. *Anatomischer Anzeiger*. Bd. XXI, n° 4-5, 1903.

— Sopra una nuova specie di cellule nelle capsule surrenali degli Anfibi. *Anatomischer Anzeiger*. Bd. XXIII, n° 4-5, 1903.

— Sui processi secretori della corteccia surrenali. *Anatomischer Anzeiger*. Bd. XXVIII, n° 15-16, 1906.

— Contributo alla distribuzione ed alla fisio patologia cellulare dei lipoidi. *Archiv. f. Zellforschung*. Bd. V, H. 2, 1910.

CIULLA M. — Gli organi a secrezione interna nella gravidanza e nel puerperio. Ricerche istologiche e istochimiche, Palermo, 1909.

— Comunicazione al XV Congresso Della Soc. Ital. di Ostetricia e Ginecologia, ottobre 1909.

COLSON R. — Histogenèse et structure de la capsule surrénale adulte. *Arch. de Biol.*, T. XXV, fasc. 4, 1910.

COMOLLI A. — Intorno al tessuto di sostegno del corpo surrenale. *Monit. Zoologico Italiano*, An. XVIII, n° 5-6, 1907.

DELAMARE G. — Recherches sur la sénescences de la glande surrénale. *Comp. rend. Soc. de Biol.*, T. LV, n. 28, 1907.

— Capsules surrénales. *Traité d'anatomie humaine de Poirier et Charpy*, T. V, 1904 et 1911.

- DEWITZKY L. — Beiträge zur Histologie der Nebennieren. *Ziegler's Beiträge*, Bd. 52, H f. 2, 1912.
- DIAMARE. — Ricerche intorno all'organo interrenale degli Elasmobranchi e ai corpuscoli di Stannius nei Teleostei. Contributo alla morphologia delle capsule surrenali. *Monit. Zool. Italiano*, T. X, 1896.
- Sulla morphologia delle capsule surrenali. *Anatomischer Anzeiger*, Bd. XV, 1899.
- Sullo sviluppo e morphologia delle capsule suprarenali. *Bollet Soc. di Natural.* Napoli, vol. XVI, 1903.
- Metaplasma ed immagini di secrezione nelle capsule suprarenale. *Archivo Zoologico*, vol. 1, fasc. 2, 1903.
- Ancora sulla immagini di secrezione e sul inclusion cellulari nelle capsule surrenali. *Anatomischer Anzeiger*. Bd. XXVI, n. 78, 1905.
- DOSTOJEWSKI. — Ein Beitrag zur mikroskopischen Anatomie der Nebenniere bei Säugethieren. *Arch. f. mikrosk. anatomie*. Bd. XXVII, 1886.
- DSERSHINSAY. — Die Entwicklung der Nebenniere. Histogenese, Ontogenese und Phylogenese (Ref. Schwalbe's Jahresberichte, 1910). Inaug. Dissert. Moskau., 1910.
- DUVAL (Mathias). — Le placenta des Rongeurs. *Journal de l'Anat., et de la Physiol.*, 1889-1890.
- EBERTH. — Die Nebennieren. Stricker's Handbuch. der Lehre von den Geweben, 1870.
- V. EBNER. — Nebennieren. Kölliker's Handbuch der Gewebelehre des Menschen, 1899.
- ECKER A. — Der feinere Bau der Nebenniere. Braunschweig, 1846.
- Recherches sur la structure intime des corps surrénaux. *Ann. Sc. Nat.*, 1847.
- ELLIOT et TUCKETT. — Cortex and medulla in the suprarenal glands. *Jour. of. Physiology.*, vol. XXXIV, n. 4-5, 1906.

- ELLIOT et ARMOUR. — The development of the cortex in the human suprarenal glands. *The Jour. of. Pathol. a. Bacteriol.*, n° 4, 1911.
- ERDHEIN und STUMME. — Über die Schwangerschaftsveränderung der Hypophyse. *Zieglers Beiträge*. Bd. 36, 1904.
- FEDERICI. — Su alcuni particolari caratteri del grasso contenuto nelle cellule delle capsule surrenali. *Lo Sperimentale*, Anno LVII, fasc. n° 6. 1903.
- Contributo alla conoscenza della struttura della capsula surrenali e della alterazioni consecutiva alla infezioni sperimentale acuta o croniche. *Lo Sperimentale*, Anno LVIII, fasc. 3, 1904.
- FELICINE LYDIA. — Beitrag zur Anatomie der Nebenniere. *Anat. Anz.* Bd. XXII. n. 7-8, 1902.
- Ueber die Beziehungen zwischen dem Blutgefäßsystem und den Zellen der Nebenniere. *Arch. f. mikrosk. Anatomie*, fasc. 2-3, 1903.
- L. FRAENKEL. — Versuche über die Einfluss der Ovarien auf die Insertion der Eies. *Verhandl. d. deutsch. Gesellsch. f. Gynækol.* IX. Vers. Giessen, 1901.
- Die Function des Corpus luteum. *Arch. f. Gynækologie*, Bd. 68, 1903.
- Untersuchungen über die Sogenannte Glande endocrine myométriale. *Archiv f. Gynæk.* Bd 99, H. 2.
- FRAENKEL et COHN. — Untersuchung über die Einfluss des Corpus luteum auf die Insertion des Eies. *Anat. Anzeiger*. Bd. 20, 1901.
- FÜHRNANN F. — Der feinere Bau der Nebenniere des Meerschweinchens. *Vorl. Mitteil. Anatomischer Anzeiger*. Bd. XXIV, n. 22, 1904.
- Der feinere Bau der Nebenniere des Meerschweinchens. *Zeitschrift für wissenschaftliche Zoologie*, Bd. LXXVIII, Hf. 3, 1906.

- GARNIER Ch. — Contribution à l'étude de la structure et du fonctionnement des cellules glandulaires séreuses. *Journal de l'Anat. et de la Physiologie*, 1900 et thèse Nancy, 1900.
- GIACOMINI. — Sopra la fina struttura delle capsule surrenali degli Anfibi e sopra i nidi cellulari di questi Vertebrati. Siena, 1902.
- Il sistema interrenale ed il sistema cromaffine (sistema feocromo) in altre specie di Murenidi. *Archiv. ital. di Anatomia e di Embriologia*, vol. VIII, fasc. I, 1910.
- GIVKOVITCH. — Déterminisme des phénomènes utérins préparatoires à la nidation de l'œuf. Thèse Nancy, 1914.
- GOLDZIEHER. — Die Nebennieren. Verlag von Bergmann in Wiesbaden, 1911.
- GOTTSCHAU. — Ueber Nebennieren der Säugethieren, speciell über die des Menschen. Sitzungsab. *Physik. Med. Gesell.*, Würzburg. Jahrg., 1883.
- Structure und embryonale Entwicklung der Nebenniere bei Säugethieren. *Archiv. Anat. Physiol., Anat. Abth.*, Jahrg, 1883.
- Ueber die Nebenniere der Säugethiere. *Biol. Centralbl.*, Bd. III, n. 18, 1903.
- GOURFEIN. — Recherches physiologiques sur la fonction des C. S. *Revue médicale de la Suisse romande*, 1896, p. 113.
- Rôle de l'auto-intoxication dans le mécanisme de la mort des animaux décapsulés. *Comp. rend. de l'Acad. des Sc.*, 19 juillet 1897.
- GRANDRY. — Mémoire sur la structure de la capsule surrénale de l'Homme et de quelques animaux. *Journal de l'Anat. et de Physiologie*, 4^e année, 1867.
- GRYNFELTT. — Sur la présence de granulations spécifiques dans les cellules chromaffines de Kohn. *Comp. rend. Assoc. Anat.* 5^e session, Liège, 1903.
- Recherches anatomiques et histologiques sur les organes sur-

- rénaux des Plagiostomes. *Bull. scient. de la France et de la Belgique*, T. XXXVIII, 1903.
- Notes histologiques sur la capsule surrénale des Amphibiens. *Jour. de l'Anat. et de la Physiologie*, Année XL, n. 2, 1904.
- GUARNIERI et MAGINI. — Etude sur la fine structure des capsules surrénales. *Archiv. Ital. de Biologie*, T. X, 1888.
- HALBAN. — Ovarium und Menstruation. *Verhandl. d. Gesellsch. f. Gynäkol.* Bd. IX, 1901.
- GUIEYSSE. — La capsule surrénale du cobaye. Thèse, Paris, 1901.
- HENLE. — Ueber das Gewebe der Nebennieren und der Hypophysis, 1865. *Zeitschr. f. Medicin.* Bd XXIV.
- HERMANN D. — Ueber das Vorkommen und die Veränderungen von Myelinsubstanzen in der Nebenniere. *Arb. a. d. path. Inst. zu Tübingen*, 1906.
- HOLMGREN. — Ueber die Saft-Kanälchen der Leberzellen und der Epithelzellen der Nebennieren. *Anatomischer Anzeiger*, Bd. XXII, n. 1, 1902.
- Weitere Mitteilungen über die trophospongienkanälchen der Nebenniere vom Igel. *Anat. Anz.* Bd. XXII, n. 22, 1903.
- HULTGREN et ANDERSSON. — Studien zur Physiologie und Anatomie der Nebennieren. *Skandin. Archiv. für Physiologie*, Bd. IX, 1899.
- JACOPINI. — La secrezioni siderofile delle capsule surrenali (Nota preventiva). *La clinica Moderna*, VII, 1906.
- JOESTEN. — Der feinere Bau der Nebennieren. *Arch. f. Heilkunde*, vol. 3, 1864.
- JORIS. — L'hypophyse au cours de la gestation. *Bullet. acad. de méd. de Belgique*, 1908.
- KARAKASCHEFF. — Beiträge zur patho. Anatomie der Nebennieren. *Ziegler's Beiträge*. Bd. 36, 1904.
- KAWAMURA. — Die Cholesterinestervelfeltung. Iena, 1911.
- KEIFFER. — De l'existence d'une glande myométriale endocrine

- chez la femelle gestante de Cobaye. *Bull. Soc. belge de Gyn. et d'Obstétr.*, n° 7, 1912-1913.
- KERN. — Ueber den Umbau der Nebenniere im extrauterinen Leben. *Deutsche med. Wochenschrift.* n. 21, 1911.
- KOHN. — Ueber die Nebenniere. *Prager. med. Wochenschr.* Bd. XXIII, n. 17, 1898.
- KOLDE. — Hypophysen bei Schwangerschaft und nach Kastration. *Arch. für Gynäkologie.* Bd. 98, 1912.
- Nebennieren nach Kastration. *Arch. für Gynäkologie.* Bd. 99, 1913.
- KÖLLIKER A. von. — Handbuch der Gewebelehre, Leipzig, 1867.
- Entwicklungsgeschichte des Menschen und der Höheren Thiere. Leipzig, 1879.
- KOLNER. — Nebenniere und Geschlechtfunction. Pflüger. *Archiv. für die gesammte Physiologie*, mars 1912.
- KULL HARRY. — Eine Modifikation der Altmann'schen Methode zum Färben der Chondriosomen. *Anatomischer Anzeiger*, Bd 43, n° 5/6.
- LANDAU. — Zur Morphologie der Nebennieren. XI. Vers. russ. Aerzte. St-Petersburg.
- LOEB. — Ueber die Bedeutung des Corpus luteum. *Centralblatt für Physiologie*, 1909.
- LUCIEN et PARISOT. — Glandes surrénales et organes chromaffines. Gittler, édit. Paris, 1913.
- LUCIBELLI A. — Ablation des C. S. et infection. *Gazetta degli Ospedali*, n° 117, 1901.
- MANASSE. — Ueber die Beziehungen der Nebennieren zu den Venenwand der venösen Kreislauf. *Virchow's Archiv.*, Bd. CXXXV, 1894.
- MARRASSINI. — Sopra le modificazioni che si hanno nelle capsule surrenali in rapporto con alcune variazioni delle funzione geni-

- tali e delle funzione renale. *Lo Sperimentale*, Anno LX, fasc. 2 1906.
- Sopra la struttura del vari elementi delle capsule surrenali e sul loro probabile valore funzionale. *Monit. Zool. Italiano*. Anno XVII, 1906.
- MARTINOTTI. — Contribution à l'étude des capsules surrénales. *Archiv. Ital. de Biol.*, T. XVII, 1892.
- MAYER et SCHAEFFER. — Une hypothèse de travail sur le rôle physiologique des mitochondries. *C. R. Soc. Biol.*, LXXIV, 1913.
- MERCIER. — Recherches sur les néphrophagocytes de l'utérus gravide chez la lapine. *C. R. Soc. Biol.*, LXXIII, n° 36, 1912.
- MINERVINI. — Des capsules surrénales, développement, structure, fonctions. *Journ. de l'Anat. et de la Physiol.*, XL année, n. 5, 1904.
- MOERS. — Ueber den feineren Bau der Nebenniere. *Virchow's Archiv*. Bd. XXIV, 1864.
- MOREAUX. — Recherches sur la fonction glandulaire de la trompe utérine des mammifères. Thèse Nancy, 1912.
- MOSCHINI. — Sulle alterazione delle capsule surrénales nella morte da scottatura. *Boll. dell Soc. Med. Chir. di Pavia*, 1904.
- La capsule soprarrenali nelle infézione rabica. *Gazz. med. Ital.*, n. 38-69, 1903.
- Contributo alla fina anatomia delle capsule soprarrenali. *Boll. dell Soc. Med. chir. di Pavia*, 1906.
- Studio sulla capsula soprarrenali. Atti d. Fondazione scientifica Cagnola, vol. XXI, 1907.
- Sulla questione del pigmento delle capsule soprarrenali. Atti del Societa Ital, di Patologia, 3-8, 1901.
- MULON. — Note sur la constitution cellulaire des cellules dites spongieuses des capsules surrénales chez le Cobaye et chez le Chien. *Compt. rend. Soc. de Biol.*, T. LIV, n. 32, 1902.

- Excrétion des capsules surrénales du Cobaye dans les vaisseaux sanguins. *Compt. rend. Soc. de Biol.*, T. LIV, n° 37, 1903.
- Note sur la localisation de la lécithine dans les capsules surrénales du Cobaye. *Compt. rend. Soc. de Biol.*, T. LV, n° 2, 1902.
- Note sur la réaction colorante de la graisse des capsules surrénales du Cobaye. *C. R. Soc. de Biol.*, T. LV, n° 13, 1903.
- Sur le pigment des capsules surrénales chez le Cobaye. *Assoc. des Anatomistes*, 5^e session, Liège, 1903.
- Division nucléaires et rôle germinatif de la couche glomérulaire des capsules surrénales du Cobaye. *Compt. rend. Soc. de Biol.*, T. LV, n° 16, 1903.
- Action de l'acide osmique sur la graisse surrénale et les graisses en général (Histochimie et technique). *Compt. rend. Assoc. des Anatomistes*, 6^e session, Toulouse, 1904.
- Action de l'acide osmique sur les graisses. *Bibliographie anatomique*, T. XIII, fasc., 4, 1904.
- Graisse intranucléaire dans les surrénales des Mammifères. *Compt. rend. Académ. des Sciences*, T. CXXXIX, n° 26, 1904.
- Sur le pigment des capsules surrénales du Cobaye, *Bibliogr. anat.*, T. XIV, fasc. 3, 1903.
- Evolution de la corticale surrénale du Cobaye avec l'âge de l'animal. *Compt. rend. Soc. de Biol.*, T. LIX, n° 3, 1905.
- Note sur la cellule à corps sidérophiles de la surrénale chez le Cobaye. *Bibliog. anat.*, T. XIV, n° 4, 1906.
- Sur la couche germinative de la corticale des surrénales chez le Cobaye. A propos d'une note de MM. BERNARD et BIGART. *C. R. Soc. de Biol.*, T. LIX, 1905.
- Sur certaines cellules des corps jaunes chez le Cobaye. *Compt. rend. Soc. de Biol.*, mars, 1906.
- Evolutions des corps osmophiles inclus dans les cellules à lutéine du Cobaye. *Compt. rend. Soc. de Biol.*, octobre 1906.

- Parallèle entre le corps jaune et la cortico-surrénale chez le Cobaye. C. R. Soc. de Biol., octobre 1906.
- Cristaux de pigment dans les surrénales. *Bibliogr. anat.*, T. XVII, fasc. 4, 1907.
- Importance fonctionnelle du pigment dans la surrénale. Compt. rend. Soc. de Biol., 18-5-1907.
- Lutéine et pigment surrénal du Cobaye. Compt. rend. Soc. de Biol., T. LXVI, 1909.
- Sur les corps gras des cellules rénales, première note. Compt. rend. Soc. de Biol., T. LXVI, 1909.
- Sur les corps gras des cellules rénales, deuxième note. Compt. rend. Soc. de Biol., T. LXVI, 1909.
- La méthode des mitochondries (de BENDA) appliquée à la corticale surrénale du Cobaye. Compt. rend. Soc. de Biol., T. LXVIII, n° 3, 1910.
- Sur les mitochondries de la surrénale (substance corticale, couches graisseuses du cobaye). Comptes rend. Soc. de Biol., t. LXVIII, 1910.
- Les mitochondries surrénales (substance médullaire). Compt. rend. Soc. de Biol., t. LXVIII, 1910.
- Sur l'existence de graisses antitoxiques. Compt. rend. Soc. de Biol., t. LXIX, n° 32, 1910.
- Sur une sécrétion lipoïde nouvelle de la glande interstitielle ovarienne. Compt. rend. Soc. de Biol., t. LXIX, n° 33, 1910.
- Un processus de sécrétion interne dans la corticale surrénale. Compt. rend. Soc. de Biol., Paris, t. LXX, n° 1, 1911.
- Modes de formation du pigment figuré dans la corticale surrénale. Compt. rend. Soc. de Biol., t. LXXII, n° 6, 1912.
- Les corps biréfringents des glandes génitales. Compt. rend. Soc. de Biol., Paris, t. LXXII, n° 6, 1912.
- Notes sur la capsule surrénale du mouton. — Considérations histo-physiologiques. *Bibliogr. anat.*, t. XXII, fasc. I, 1912.

- Rapport de la cholestérine avec la pigmentation. *Compt. rend. Soc. de Biol.*, Paris, t. LXXIV, n° 11, 1913.
- Rôle des lipoides dans la pigmentogénèse. *Compt. rend. Soc. de Biol.*, Paris, LXXIV, n° 17, 1913.
- MULON et PORAK. — Du rôle de la corticale surrénale dans l'immunité. *C. R. Soc. Biol.*, n° 24, T. LXXVII, 1914.
- NEUMANN et HERMANN. — Biologische Studien ueber die weibliche Keimdrüse. *Wiener Klinische Wochens.*, mars 1911.
- NISKOUBINA. — Recherches sur la morphologie et la fonction du corps jaune de la grossesse. Thèse Nancy, 1909.
- OPPENHEIM et LOEPER. — Lésions des capsules surrénales dans quelques infections expérimentales aiguës. *Arch. de Méd. exp.*, n° 3, 1901.
- Lésions des glandes surrénales dans quelques intoxications expérimentales. *Comptes rend. Soc. de Biol.*, t. LIV, n° 5, 1902.
- PENDE N. — Patologia dell'apparechio surrénale e degli organi parasimpatici. Roma 1909.
- PETTIT. — Recherches sur les capsules surrénales. *Journ. de l'Anat. et de la Physiol.*, 1896.
- PFAUNDLER. — Zür Anatomie der Nebenniere des Menschen. *Archiv. f. mikrosk. Anatomie*. Bd. L, Hf. 3. 1902.
- PFLÜGER. — Ueber die Bedeutung und Ursache der Menstruation. *Untersuch aus dem physiol. Labor. zu Bonn*. Berlin, 1865.
- PLECNIK. — Zür histologie der Nebennieren des Menschen. *Arch. f. mikros. An.* Bd. L. 1902.
- POLL. — Biologie der Nebenniere. *Berliner Klinische Wochenschrift*, n° 14, 42, 44. 1909.
- Nebenniere. *Enzyelopædie der mikros. Technik*. Bd. II, 1910.
- POUCHET. — Théorie positive de l'évolution spontanée et de la fécondation dans l'espèce humaine. Paris 1842.

- PRENANT. — De la valeur morphologique du corps jaune. Son action physiologique et thérapeutique possible. *Revue générale des Sciences*, 1898.
- Sur le protoplasme supérieur. Etude critique. *Journ. Anat. et Physiol.*, 1898-99.
- Les mitochondries et l'ergastoplasme. *Journ. de l'Anat. et de Physiol.*, 46. 1910.
- PRENANT, BOUIN, MAILLARD. — Traité d'Histologie. Cytologie, I, Histologie et Anatomie microscopique, II. Masson, Paris 1911.
- RABL H. — Die Entwicklung und Struktur der Nebennieren bei den Vögeln. *Archiv. f. mikrosk. Anst.* Bd. XXXVIII, 1891.
- RAUBER. — Zür feineren Struktur der Nebennieren. Inaug. Dissert., Berlin, 1881.
- RAINERI. — Le caps. surrenal. in rapporte alla ovariectomia. *Annali ostet. e. ginecol.* Anno 30, 1908.
- REGAUD et MAWAS. Sur la structure du protoplasme. C. R. Assoc. Anat. Nancy, 1909.
- RENAUT. — Capsules surrénales. *Traité d'Histologie pratique*. T. II.
- ROUX et YERSIN. — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1889.
- SAMBALINO LUIGI. — Le capsule surrenali in gravidanza e puerperio *Annali di Ostet. e ginecol.* Mai 1910.
- SCELINOW — Ueber die morphologischen Veränderungen der Nebenniere bei Schwangerschaft. *Journal für Geburts. und Gynæk.* Russisch 1910.
- SCHENK. — Ueber die Veränderung der Nebennieren bei der Kastration. Vers. Wiss. Ges. deutsch. Ärzte Böhmen. Mars 1910.
- SOULIÉ. — Recherches sur le développement des capsules surrénales chez les vertébrés supérieurs. Thèse Paris, 1903.
- SRDINKO. — Ueber Bau und Entwicklung der Nebenniere des

- Frosches. Sitzungs-Ber. der Kais. Fr. Jos. Akad., in Paag. Jahrg. 7, 2 Kl., n. 12, 1898.
- Eine sichere Methode zur Differenzierung der Rinden und Markelemente in der Nebenniere, besonders bei Säugetieren und Menschen. *Anat. Anz.*, Bd. XXVI, n. 6, 1903.
- STILLING. — Sur l'hypertrophie compensatrice des capsules surrénales. *Virchow's Archiv.*, Bd. CNIX, 1889-98.
- Zur Anatomie der Nebenniere I. *Virchow's Arch.*, Bd. CIX, 1891, II. *Archiv. f. mikr. Anat.* Bd. LII, 1898.
- Die chromaffinen Zellen und Körperchen des Sympathicus. *Anat. Anz.*, Bd. XX, 1899.
- Die chromaffinen Zellen des Sympathicus. Eine Berichtigung. *Anat. Anz.*, Bd. XX, 1899.
- Einige Fragen als Antwort auf die Erwiderung von A. Kohn. *Anat. Anz.*, Bd. XX, 1899.
- STÖRK. — Ueber Protagon. *Wiener Klin. Wochens.*, 1906.
- Beiträge zur normalen Histologie der Nebennierenrinde; I: Tzibt es eine Lumenbildung an den Rindenzellenverbänden? *Berliner med. Wochens.*, n. 16, 1908.
- Ueber adenomartige Bildungen in der Nebennierenrinde. *Berliner Klin. Wochenschr.*, n. 19, 1908.
- STÖRK et von HABERER. — Beiträge zur Morphologie der Nebennierenmarke. *Archiv. f. mikr. Anat.*, Bd. LXXII, 1908.
- Ueber das anatomische Verhalten intrarenal eingepflanzten Nebennierengebewes. *Archiv. f. Klin. Chir.*, Bd. LXXXVII, 1908.
- THÉODOSSIEF. — Die Hypertrophie der Nebennieren nach Entfernung des Eierstokes. *Rassky Vratsch*, 1905.
- THUMIN. — Geschlecht-Karactere und Nebenniere in Korrelation. *Berl. Klin. Woch.*, 1909.
- TIBERTI. — Ricerche istologiche sul fenomeni secretive nelle capsule surrenali di alcuni anfibi. *Lo Sperimentale*, Anno LVII, f. 6, 1903.

TORRINI, UMBERTO LUIGI. — Ricerche sperimentali sulle modificazioni istologiche delle ghiandole surrenali in seguito ad alcuni interventi operatorii sul rene. *Lo Sperimentale*, Anno LXIII, fasc. 1, 1909.

THOMAS. — Ueber die Nebenniere der Kinder und ihre Veränderungen bei Infections-Krankheiten. *Ziegler's Beiträge*, Bd. 50, 1911.

VASSALE et ZANFROGUINI. — Sul processo de secrezione delle apparato capsulare. *Experimentale*, Anno LVII, fasc. 6, 1903.

VAN DER STRICHT. — La ponte ovarique et l'histogenèse du corps jaune. *Bul. Acad. Belg.*, sér. 4, 1901.

VAN BENEDEN. — La maturation de l'œuf, la fécondation, etc. *Bull. de l'Acad. Roy. de Belg.*, t. 40, 1875.

VILLEMIN. — Le corps jaune considéré comme glande à sécrétion interne de l'ovaire. Thèse Lyon 1908.

WEYMERSCH. — Persistence de la placentation après excision des embryons. *Bull. Acad. Sciences de Bruxelles*, 1912.

WIESEL. — Ueber accessorische Nebenniere am Nebenhoden beim Menschen und über kompensatorische Hypertrophie dieser Organe bei der Rasse, Sitzungsber. K. S. Akad. Wissenschaft. Wien. Math. Naturne, Cl., Bd. CVIII.

— Accessorische Nebennieren im Bereiche des Nebenhodens. *Wiens. Klin. Wochens.*, Jahrg. XI.

— Ueber Kompasations hypertrophie der accessorischen Nebennieren bei der Ratte. *Centralb. f. Pysiol.*, Hf. 2-3, 1889.

— Zür Entwicklung der menschlichen Nebenniere. *Centralb. f. Physiol.*, Bd. XV, 1902.

— Das Vorkommen accessorischer Nebennieren im Bereiche des Nebenhodens. *Wien. Med. Blätter*, Jahrg. XVI, n. 16.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION	7
Première Partie	
<i>Etude histologique des capsules surrénales dans la gestation.</i>	13
CHAPITRE I ^{er} . — Historique	13
CHAPITRE II. — Recherches personnelles	27
A. — Matériel et technique.	27
B. — Etude histologique	32
a) Les capsules surrénales de la lapine vierge	32
b) Les capsules surrénales de la lapine gestante	38
α) Aspect histologique des capsules surrénales au 5 ^e jour de la gestation	39
β) Aspect histologique des capsules surrénales au 14 ^e jour de la gestation.	42
γ) Aspect histologique des capsules surrénales à l'époque de l'accouchement	43
C. — Etude cytologique des éléments corticaux des cap- sules surrénales au cours de la gestation.	47
a) Le cytoplasme	47
α) Formations ergastoplasmiques et mitochondriales	48
β) Les graisses des cellules corticales	57
γ) Canalicules intracytoplasmiques.	63
δ) Espaces intercellulaires	67
b) Le noyau	69
c) Conception cytologique du fonctionnement normal des cellules corticales et de l'hyperfonctionnement gravidique.	72
D. — Conclusions.	83

Deuxième Partie

<i>Le déterminisme de l'hypertrophie gravidique des capsules surrénales</i>	85
CHAPITRE I ^{er} . — Historique	87
A. — La fonction antitoxique des capsules surrénales	87
B. — La fonction antitoxique, facteur de l'hypertrophie gravidique	91
CHAPITRE II. — Recherches personnelles	95
A. — Etude des facteurs susceptibles de déterminer l'hypertrophie des capsules surrénales dans les premiers jours de la gestation	96
a) Recherches relatives à l'influence possible du corps jaune sur l'hypertrophie surrénalienne du début de la gestation (sept premiers jours)	97
b) Recherches relatives à l'influence possible de l'œuf sur l'hypertrophie surrénalienne au début de la gestation (sept premiers jours)	105
B. — Etude des facteurs susceptibles de déterminer l'hypertrophie des capsules surrénales dans la 2 ^e partie de la gestation (à partir de l'époque de la fixation de l'œuf jusqu'à l'expulsion des fœtus).	110
a) Le corps jaune tient-il sous sa dépendance l'hypertrophie surrénalienne de la 2 ^e partie de la gestation (du 8 ^e au 30 ^e jour)	110
b) Le placenta est-il susceptible de déterminer l'hypertrophie des capsules surrénales dans la 2 ^e partie de la gestation	133
α) Placenta maternel	133
β) Placenta fœtal.	139
c) Le fœtus est-il susceptible de déterminer l'hypertrophie des capsules surrénales dans la 2 ^e partie de la gestation	145

Troisième Partie

CONCLUSIONS GÉNÉRALES	151
I. — Histologie et cytologie des glandes surrénales dans la gestation	151
II. — Le déterminisme de l'hypertrophie gravidique des capsules surrénales	154
a) Etude des facteurs susceptibles de déterminer l'hy- pertrophie des capsules surrénales dans la première phase de la gestation	154
b) Etude des facteurs susceptibles de déterminer l'hy- pertrophie des capsules surrénales dans la deuxième phase de la gestation	156
INDEX BIBLIOGRAPHIQUE	159

PLANCHES

EXPLICATION DES FIGURES

PLANCHE I

Etude cytologique des capsules surrénales

- FIG. 1. — Cellules de la zone glomérulée, avec granulations graisseuses abondantes (*gr*) masquant par endroits la vue du noyau (*n*). (*ei*), espace intercellulaire. Fixation au mélange de Flemming. Coloration à la Safranine-vert lumière. Ocul. 4. Objectif immersion homog. 1/12 Leitz. Lapine au 13^e jour de la gestation. Poids des surrénales : 0 gr. 57.
- FIG. 2. — *Mitochondries* (*mit*) de la zone glomérulée (*z. gl.*), disposées autour du noyau qui est resté clair. Méthode de Regaud. Ocul. 4. Object. homog. immersion 1/2 Leitz. Lapine au 6^e jour de la gestation. Poids des surrénales : 0 gr. 46.
- FIG. 3. — Cellules de la zone fasciculée ou *spongicytes*. Fixation au liquide de Flemming. Coloration à la Safranine-Vert lumière, après séjour préalable dans le xylol. Ocul. 4. Objectif immersion 1/12 Leitz. Lapine vierge. Poids des capsules surrénales : 0 gr. 32.
- FIG. 4. — Cellules de la réticulée (sidérophilie diffuse du cytoplasme) : *c. r.* Ilôts de cellules médullaires sans membrane cellulaire nette (*c. m.*). Sinus veineux de la substance médullaire (*s. v.*). Tractus conjonctifs (*tr.*). Capillaires de la réticulée avec glob. rouges (*c. s.*). Fixation au liquide de Bouin. Coloration à la laque ferrique de Heidenhain. Ocul. 4. Objectif 1/12 Leitz. Lapine vierge. Poids des capsules surrénales : 0 gr. 32.
- FIG. 5. — Cellules vacuolaires de la couche profonde de la zone fasciculée (*v*) Canalicules intracytoplasmiques (*c. i.*). Espaces intercellulaires (*e. i.*). Canalicules du suc? (*c. i.*). Capillaire péricellulaire (*c. s.*) Ocul. 4. Object. immers. 1/12 Leitz. Fixation au liquide de Bouin. Coloration à l'hémalun-éosine. Lapine au 30^e jour de la gestation. Poids des surrénales : 1 gr. 05.

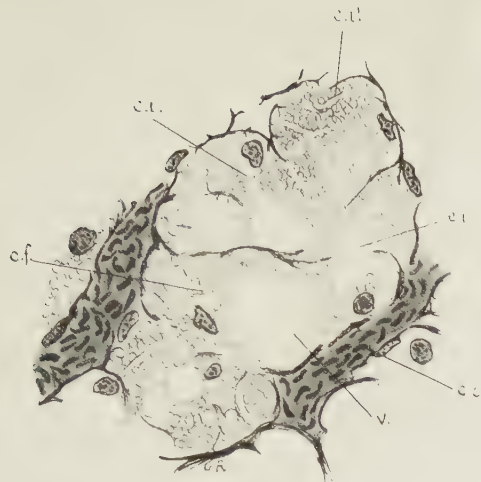


Fig. 5.

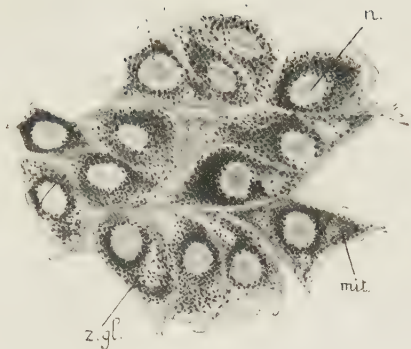


Fig. 2.

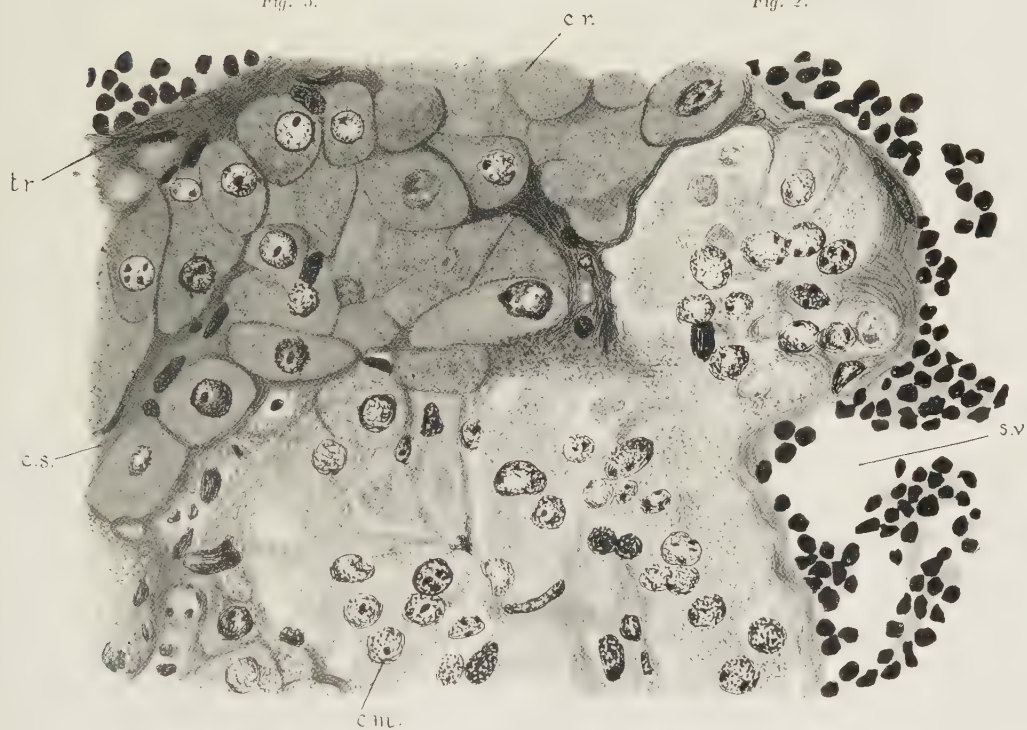


Fig. 4.



Fig. 1.

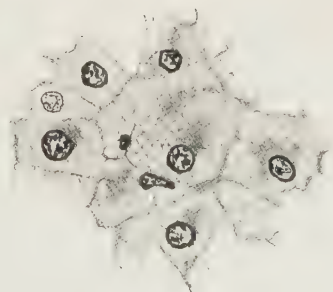


Fig. 3.

PLANCHE II

FIG. 1. — Capsule surrénale d'une lapine vierge, âgée de 8 mois.
Poids des surrénales : 0 gr. 35.

La zone *glomérulée* (3) forme une zone sombre due à la coloration intense du protoplasme par l'orange, mais surtout à l'abondance et au volume des noyaux disposés sur une double rangée (*z. gl.*).

La zone *fasciculée* (3), plus claire, est constituée par les spongiocytes qui se teintent faiblement par l'orange (*z. fas.*).

La zone *réticulée* (2) renferme des cellules plus petites et fortement colorées (*z. rét.*).

Cellules médullaires claires (*c. m.*). Capillaires remplis de globules rouges au niveau de la réticulée (*c. s.*).

Fixation au liquide de Bouin. Coloration à l'hématoxyline-orange. Cette coupe est destinée à montrer l'importance que prend la zone glomérulée chez la lapine vierge.

FIG. 2. — Capsules surrénales de lapine au 30^e jour de la gestation, c'est-à-dire au moment de la mise bas. Poids des surrénales : 1 gr. 05.

La glomérulée (1) est réduite à une dizaine d'assises cellulaires dont le protoplasme se colore faiblement (*z. gl.*).

La fasciculée (8) est très développée et se divise en 2 couches : une couche externe ou alvéolaire et une couche interne ou vacuolaire (*vac.*) très richement vascularisée (*z. fas.*).

La réticulée (5) a pris dans sa moitié externe les caractères structuraux de la zone fasciculée et ne conserve ses caractères propres que dans sa moitié interne (*z. rét.*). Les vaisseaux (*c. s.*) sont très dilatés.

Fixation au liquide de Bouin. Coloration à l'hématoxyline-orange. Cette coupe est destinée à montrer que pendant la gestation le développement de la zone fasciculée se fait par une hypertrophie cellulaire et aussi aux dépens des zones contiguës. Objectif 4 Reichert et ocul. compensat. 12.

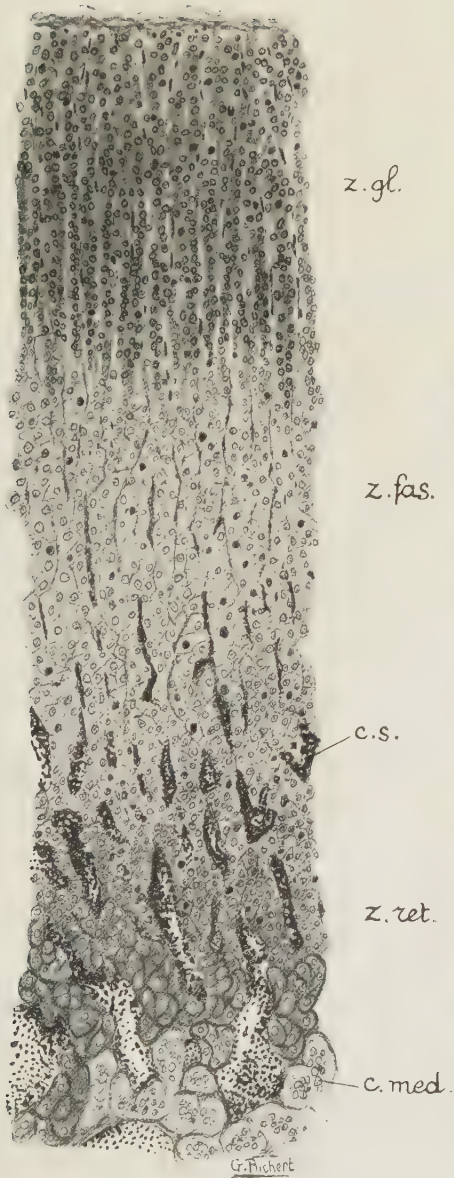


Fig. 1.



Fig 2.

PLANCHE III

FIG. 1. — Vue d'ensemble d'une coupe de capsule surrénale d'une lapine dont les ovaires renfermaient de beaux corps jaunes à la période d'état (12 jours après coït non fécondant). Poids des surrénales : 0 gr. 28. La glomérulée (4) est très développée ; la fasciculée (2,5) se distingue à peine de la réticulée (2). Fixat. au liquide de Bouin. Colorat. à l'hémalun-éosine. Cette coupe est destinée à montrer que la présence des corps jaunes de l'ovaire n'a amené aucune modification au niveau des capsules surrénales (comparer avec FIG. 1, PL. II):

FIG. 2. — Vue d'ensemble d'une coupe de capsule surrénale d'une lapine à laquelle on a fait des incisions utérines en présence de corps jaunes à la période d'état et qu'on a sacrifiée 21 jours après le coït non fécondant. Poids des surrénales : 0 gr. 60.

La glomérulée (2) est très réduite, la fasciculée (6) est très développée ; la réticulée (3,5) s'est accrue, elle aussi. Fixat. au liquide de Bouin. Colorat. à l'hématéine-éosine.

Cette coupe est destinée à montrer les modifications intenses qu'ont déterminées au niveau des capsules surrénales les incisions utérines en présence de corps jaunes actifs.

FIG. 3. — Vue d'ensemble d'une coupe de capsule surrénale d'une lapine dont les trompes ont été ligaturées 24 heures après un coït fécondant et qui a été sacrifiée au 6^e jour qui suivait l'accouplement. Poids des capsules surrénales : 0 gr. 46.

La glomérulée (3) est moins développée que chez une lapine vierge ; la fasciculée (6) présente déjà une hypertrophie évidente ; la réticulée (2,5) ne paraît pas modifiée.

Fixat. au liquide de Bouin. Colorat. à l'hémalun-éosine.

Cette coupe est destinée à montrer que l'action de l'œuf sur l'hypertrophie surrénalienne est déjà très nette au 6^e jour de la gestation.

FIG. 4. — Même préparation que FIG. 3. Cellules de la réticulée avec corps sidérophiles se distinguant mal de la sidérophilie diffuse du cytoplasme.

Fixat. au liquide de Bouin. Colorat. à la laque ferrique de Heidenhain. Ocul. 4. Object 1/12 Leitz.

FIG. 5. — Même préparation que FIG. 2. Cellules de la zone fasciculée : *spongicytes*. Fixat. au liquide de Bouin. Colorat à l'hémalun-éosine. Ocul. 4. Object. 1/12 Leitz.



Fig. 3.

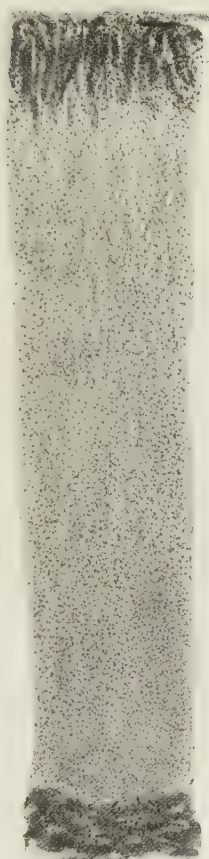


Fig. 2



Fig. 1.

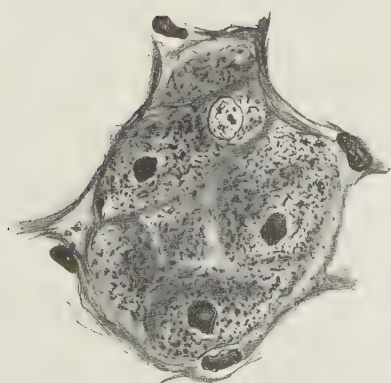


Fig. 4.



Fig. 5.

PLANCHE IV

FIG. 1. — Vue d'ensemble d'une coupe de capsule surrénale d'une lapine à laquelle on a fait l'hystérectomie en présence de corps jaunes à la période d'état et qui a été sacrifiée au 17^e jour après le coït non fécondant. Poids des capsules surrénales : 0 gr. 55.

Glomérulée (1). Fasciculée (7). Réticulée (3).

Cette coupe est destinée à montrer que la présence de corps jaunes actifs est nécessaire pour que l'hystérectomie détermine l'hypertrophie des capsules surrénales. (L'hystérectomie chez la lapine vierge n'amène aucune modification au niveau des capsules surrénales.)

FIG. 2. — Vue d'ensemble d'une coupe de capsule surrénale d'une lapine gestante à laquelle on a enlevé les embryons 11 jours après le coït fécondant et qu'on a sacrifiée 30 jours après l'accouplement. Poids des surrénales : 1 gr. 25.

Glomérulée (1). Fasciculée (10). Réticulée (5).

Cette coupe est destinée à montrer que l'ablation des embryons n'empêche point les capsules de continuer à s'hypertrophier. (1 gr. 25 est le poids le plus fort que nous ayons jamais enregistré.)

FIG. 3. — Même préparation que FIG. 2. Cellules de la couche profonde de la zone fasciculée avec vacuoles nombreuses. (Comparer avec FIG. 2, PL. II.)

Fixat. au liquide de Bouin. Colorat. à l'hémalum-éosine. Ocul. 4. Object. 6 Reichert.

FIG. 4. — Même préparation que FIG. 2. La glomérulée est réduite à quelques assises de cellules claires. Ocul. 4. Object. 1/12 Leitz.

FIG. 5. — Même préparation que FIG. 1. Cellules sidérophiles (*c. sid.*) de la zone fasciculée. Fixat. au liquide de Bouin. Colorat. à la laque ferrique de Heidenhain. Ocul. 4. Object. 1/12 Leitz.

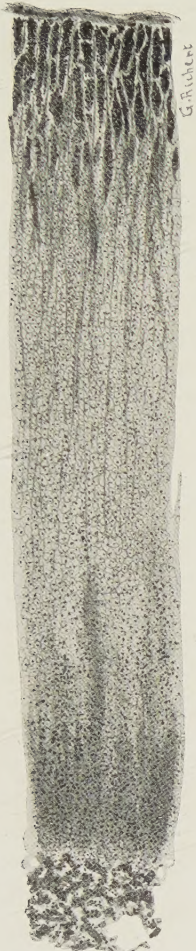


Fig. 1.

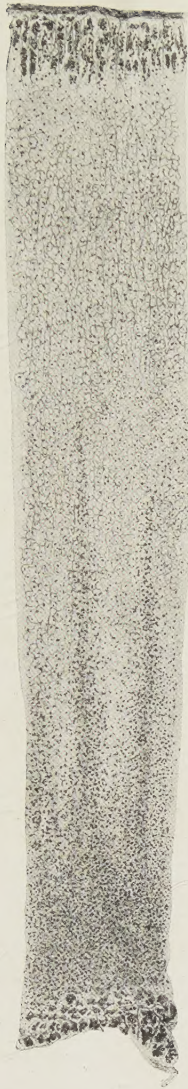


Fig. 2.



Fig. 4.

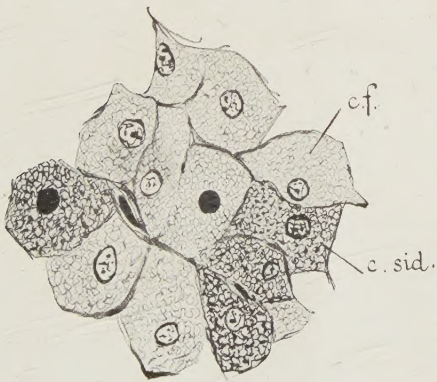


Fig. 5.



Fig. 3.

